ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
Année 1936 N° 46

LA COBRATHÉRAPIE
DANS LE CANCER

Etude Clinique et Histopathologique chez les Carnivores

THESE
POUR
LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(Diplôme d'Etat)

Soutenue publiquement en janvier 1936

DEVANT LA
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

P. FORGERIT
Né le 21 septembre 1909 à Gencay (Vienne)

JURY
Président : M. MIGINIAC, Professeur à la Faculté de Médecine.
Assesseurs : M. LOMBARD, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire.
M. LASSERRE, Professeur agrégé à l'Ecole Nat. Vétérinaire.

TOULOUSE
IMPRIMERIE F. BOISSEAU
34, RUE DU TAUR
1936

LA COBRATHÉRAPIE

DANS LE CANCER

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

	MM.
DIRECTEUR	CUILLÉ.
PROFESSEURS HONORAIRES	LECLAINCHE.
	GIRARD.

PROFESSEURS

	MM.
I. — Physique et chimie médicale. Pharmacie	HERVIEUX.
II. — Anatomie descriptive et appliquée. Tératologie	PETIT.
III. — Physiologie. Thérapeutique générale	LAFON.
IV. — Hygiène. Botanique. Agronomie	CHELLE.
V. — Histologie. Anatomie Pathologique. Inspection des viandes	LOMBARD.
VI. — Parasitologie et maladies parasitaires. Dermatologie	MARTIN.
VII. — Pathologie et clinique médicales. Législation vétérinaire	DARRASPEN.
VIII. — Pathologie et clinique chirurgicales	N...
IX. — Pathologie et clinique du bétail et aviaire. Obstétrique	CUILLÉ.
X. — Pathologie générale. Microbiologie et maladies microbiennes. Police Sanitaire	DAILLE.
XI. — Zootechnie. Economie rurale	PONS.

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Pathologie et clinique chirurgicales	LASSERRE.

COURS COMPLEMENTAIRES

Apiculture et maladies des abeilles	N...
Pisciculture et maladies des poissons	M. le Dr JAMMES.

CHEFS DE TRAVAUX

	MM.
Pathologie et clinique du bétail et aviaire	BERLUREAU.
Parasitologie et maladies parasitaires. Dermatologie	BRIZARD.

ASSISTANTS

MM. LADRAT et FLORIO.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibérations de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
Année 1936 N° 46

LA COBRATHÉRAPIE
DANS LE CANCER

Etude Clinique et Histopathologique chez les Carnivores

THESE
POUR
LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(Diplôme d'Etat)
Soutenue publiquement en janvier 1936
DEVANT LA
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE
PAR

P. FORGERIT
Né le 21 septembre 1909 à Gencay (Vienne)

JURY
Président : M. MIGINIAC, Professeur à la Faculté de Médecine.
Assesseurs : M. LOMBARD, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire.
M. LASSERRE, Professeur agrégé à l'Ecole Nat. Vétérinaire.

TOULOUSE
IMPRIMERIE F. BOISSEAU
34, RUE DU TAUR
1936

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Mort au champ d'honneur

A MA MÈRE

A qui je dois tout.

A MES GRANDS-PARENTS

Leur vie de labeur sera pour moi le plus bel exemple.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MIGINIAC

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Qui préside notre jury de thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOMBARD

Nous ne remercierons jamais assez notre maître dont la bienveillance n'a d'égale que le savoir.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LASSERRE

Bien sincèrement.

AVANT-PROPOS

Lors de nos études d'anatomie pathologique, nous avons été tout particulièrement intéressé par le grand problème du cancer.

Grâce à l'extrême bienveillance d'un maître, dont nous garderons à jamais la mémoire, nous avons montré tout notre attachement pour cet ordre de sujet ; et c'est pourquoi, lorsque pareil thème nous a été offert, c'est avec cœur que nous l'avons accepté.

Conscient de faire un travail scientifique comme utile, nous avons pensé que semblable thèse ne convenait mieux pour couronner nos études de médecine vétérinaire.

Et quoique l'étude clinique puisse former l'ossature de notre sujet, nous n'avons pas dédaigné la partie concernant les lésions et les modifications consécutives, d'autant que nos inclinations avaient toujours penché vers l'histopathologie, qui demeurera, nous le pensons bien, notre violon d'Ingres.

Un peu limité par le temps, nous n'avons pas pu nous occuper de questions aussi importantes en matière de cancer comme celles des émonctoires et de la physico-chimie des humeurs.

Quelques généralités sur le serpent cobra, le venin, l'historique de la question et la technique employée, seront traitées succinctement, et précèderont en matière d'introduction, les chapitres essentiels : Clinique et Histo-pathologie.

Nous ne remercierons jamais assez notre maître, M. le Professeur Lombard de nous avoir proposé semblable sujet, et de nous avoir conseillé dans notre élaboration, de même M. le Professeur Lasserre dont l'aide judicieuse nous a été pour le plus grand des profits. Nous remercierons encore M. le Professeur J. Ducuing de la Faculté de Médecine, et M. le Professeur Lafon de l'Ecole vétérinaire qui nous ont toujours accueilli avec bienveillance.

Enfin il serait ingrat de ne pas rendre hommage à la mémoire du Professeur Calmette dont les recherches expérimentales sont été le point de départ de cette nouvelle et troublante thérapeutique.

INTRODUCTION

I. Le serpent cobra

Le terme de cobra désigne tous les serpents du genre Naja qui peuplent l'Inde ; c'est encore le serpent à lunettes ou à coiffe, qui compte parmi les plus terribles ophidiens venimeux.

Le genre appartient au groupe des colubridés protéroglyphes, et à la famille des Elapinœ. Ceux-ci sont des serpents terrestres, à queue cylindrique, porteuse d'écailles lisses ou carénées, aux couleurs éclatantes. Ils peuvent élargir leur cou, à la manière d'un parachute, lors d'excitation, en faisant jouer leurs premières paires costales.

Le Professeur Laignel-Lavastine de la Faculté de Médecine de Paris, dit dans une communication : « Le venin, qui a le droit de cité dans la thérapeutique, est le venin de cobra capel, car il ne possède que de très faibles propriétés hémolytiques et hémorragipares, et par contre, il est hautement neurotrope ».

Cobra-capel qui signifie l'espèce dénommée naja triputians, représente un ophidien mesurant un mètre cinquante de longueur environ, à la robe gris-cendré,

ornée de reflets bleuâtres, et dont le ventre plus clair est parfois marqué de roux. La tête où le jaune d'or miroite, se marque de couleur crème en dessus, de blanc virginal en dessous.

On voit cette espèce de cobra, abonder dans l'Asie méridionale, au Sud de la mer Caspienne, au Sud de la Chine et de l'Archipel Malais.

On en connaît plusieurs variétés : typica, cœca, fasciata, sputatrix, leucodira, meliopis.

Les najas sont ovipares, pondant jusqu'à vingt œufs, gros comme ceux des pigeons. Ils voisinent avec l'homme, se nourrissant de rats et d'oiseaux qu'ils aiment chasser le soir. Ils nagent et recherchent les cours d'eau.

Le crâne de ces ophidiens est très caractéristique : leur maxillaire est raccourci, ne portant qu'un petit nombre de dents pleines, antérieures, séparées des autres par une barre. De ce fait, si le maxillaire est réduit, le squamosal et le quadratum sont allongés. Deux gros crochets venimeux arment le maxillaire, ainsi que trois petites dents réduites, sillonnées ou non sur l'extrémité postérieure. Si la boîte cranienne est réduite, elle est très solide, pourvue de fortes saillies d'insertions musculaires, montrant la force des muscles cranio-mandibulaires et cervicaux ; notamment l'apophyse crochue basi-occipito-sphénoïdale où s'insèrent les muscles fléchisseurs de la tête. Les mouvements du maxillaire sont seuls longitudinaux et modérés.

La glande à venin est placée derrière les yeux, en arrière du maxillaire supérieur et en avant des muscles cervicaux antérieurs. Cette glande n'est que la parotide, volumineuse, du type séreux, et modifiée dans sa sécrétion qualitative. Le muscle masseter croisant l'organe en sangle, en exprime la sécrétion. Les différentes phases sécrétoires : intussusception élective, mise en charge et ségrégation se succèdent et se chevauchent comme dans toute glande organisée.

II. Le venin

A l'état frais, c'est une salive huileuse, épaisse et jaune. Soluble dans l'eau qu'il rend opalescente, il est acide au tournesol, et sa saveur est amère. Sa densité varie entre 1030 et 1040.

Il constitue un mélange de substances protéiques, de mucus, de matières grasses, de sels de chaux, de magnésie et d'ammoniaque, ainsi que de débris épithéliaux. Sa teneur en eau est de 65 à 80 pour 100. A tous ces constituants se joignent deux corps des plus importants : le soufre et surtout le zinc, sous forme de traces.

Le venin, en définitive, est un complexe, dont Aroustrong a fait l'analyse suivante :

Carbone	43, 04	pour 100 parties.
Hydrogène	7, 00	— —
Azote	12, 45	— —
Soufre	2, 50	— —

Zinc ..... traces

Cendres ..... petites quantités

Et d'où la chimie biologique moderne a systématisé dix substances aux propriétés spéciales :

1° *Neurotoxine* : spécifiquement sélective de la cellule nerveuse ;

2° *Phospho-diastase* : ferment jouant un rôle dans la lyse humorale ;

3° *Bactériolysine* : tendant à détruire certains germes microbiens ;

4° *Cytolysine* : en faible quantité ;

5° *Hémolysine* : en très petite quantité ;

6° *Diastase protéolytique* : ferment prenant part la lyse tumorale ;

7° *Hémorrhagine* : en très faible quantité ;

8° *Trhombase* : en très faible quantité ;

9° *Kinase* : ferment nécessaire à la digestion du serpent ;

10° *Zinc* : catalyseur.

Lucien Bonaparte, en 1843, trouve l'Echidnine, qu'il compare aux ferments digestifs. Puis Weir-Mitchell et Reichert, Norris Wolfenden, Pedler, Kanthack, C.J. Martin et Mac Garvie Smith jugent la complexité du venin comme celle des diastases. En 1878, Pedler, étudiant le venin de cobra signale la nature protéique de sa substance active que bientôt doivent confirmer, en 1883, les recherches de H.J. Wall pour d'autres espèces indiennes. Cependant, en 1816, Norris Wolfenden nie l'existence de l'acide cobrique, signalé par Blyth, et pense

qu'il n'est autre chose que des cristaux de sulfate de calcium. Il écarte ainsi la théorie des bactéries et celle des substances alcaloïdiques de A. Gautier, et localise la toxicité du venin de cobra dans les matières protéiques seules, cette toxicité variant dans le même sens que ces dernières augmentant ou disparaissant avec elles. En utilisant la précipitation par le sulfate de magnésie (méthode de Hawkin), il sépare du venin de cobra trois protéines distinctes : une globuline, une syntonine, une sérine ; et le liquide ayant abandonné ces produits est soumis à la dialyse (méthode de Hofmeister), et laisse passer des traces de peptone. La sérine, de même que la syntonine, a une action paralysante ; la globuline a une action asphyxiante. Inoculée au rat, la globuline détermine des accidents locaux graves : mortification des tissus, extravasations sanguines, et la mort est consécutive à des troubles respiratoires. Ces symptômes ne sont toutefois pas dus à la globuline seule ; celle-ci entraîne en précipitant une substance diastasique qui détermine des lésions locales. Kanthack reprend, en 1892, l'étude du venin de cobra en utilisant la méthode de C.J. Martin pour la séparation des albumoses des venins de serpents. D'après les réactions que présente la protéine obtenue par ce traitement, Kanthack déduit qu'elle est une albumose primaire, et rien que cela ; il n'y a pas d'alcaloïde. D'après Kanthack, le venin de cobra ne contient qu'une quantité insignifiante de globuline ; la globuline-venin de Weir-Mitchcle et Reichert ne serait

qu'un dérivé de la proto-albumose du même venin.

L'action prolongée de la chaleur, l'ébullition, transforment l'albumose toxique en hétéro-albumose et dysalbumose non toxique. Dès 1902, Kyes reprend, d'après les idées d'Erhlich, l'étude du venin de cobra. Quelques observations biologiques de Flexner et Noguchi se font jour, puis Calmette montre que tout sérum chauffé primitivement activant ou non, contient plus de substances activantes que le sérum normal. Ces observations amènent Kyes à chercher le principe activant du venin dans le sérum chauffé : et ce principe est la lécithine. Il découvre bientôt un composé défini du venin et de la lécithine qu'il, appelle cobra-lécithid, ou lécithine du venin de cobra. En 1907, Neuberg et Rosenberg émettent l'idée que le venin ne fait que dédoubler la lécithine avec formation d'un dérivé plus cytolytique que la lécithine.

La même année, E. Faust, isole du venin de naja tripudians, un corps neurotoxique, l'ophiotoxine et en donne la formule empirique suivante :

$$C^{17}\ H^{26}\ O^{10}.$$

et le comparant à la Butafoline, il rapproche le venin des serpents de celui des batraciens. Dungern et Coca, en 1908, précisent la conception de Neuberg et Rosenberg, et pensent que la cytolysine est uniquement un dérivé de la lécithine, produit par action fermentative ; le venin possède une lipase qui agissant sur la lécithine fait naître deux corps inégalement cytolytiques : l'acide

oléique et la déséolécithine, — cette dernière étant la principale substance —. La toxicité du venin disparaît plus ou moins complètement quand on le mélange avec de la matière cérébrale des animaux sensibles : le liquide séparé par centrifugation du mélange perd la plus grande partie de sa toxicité. Flexner et Noguchi montrent que les neurotoxines des venins possèdent une affinité spécifique pour le tissu nerveux, ce qui leur vaut leur dénomination ; les autres tissus n'ont pas la même électivité. Calmette observe la fixation de la neurotoxine du venin de cobra par l'émulsion de matière cérébrale. Le phénomène de fixation peut être dû simplement, dit-il, à la cholestérine, si l'ophiotoxine de Faust est neutralisée par le même corps. La fixation de la toxine tétanique par cette émulsion, ainsi découverte par Wassermann et Takaki, est précisément attribuée aujourd'hui à la cholestérine, à la cérébrine, au protagon. Dans cet ordre d'idées Noguchi montre que la tétanolysine est neutralisée par la cholestérine, et Laudsteiner dit que la toxine tétanique est inactivée par le protagon. Les expériences un peu plus anciennes de Fraser montrent les propriétés antivenimeuses de la bile contre le venin de vipère, en attribuant ces propriétés à la cholestérine et aux sels biliaires.

Delezenne et M^lle^ Ledebt remarquent que du sérum de cheval, le venin libère une cytolysine qu'ils dénomment lysocithine. La formation de cette substance est caractérisée de telle manière, qu'il s'agit d'une action

de catalyse due au venin ; et le ferment agissant n'est pas une lipase, car l'action ne s'exerce que sur les phosphatides. Chimiquement définie, cette lysocithine est l'anhydride de l'éther monopalmitophosphoglycérique de la choline.

Flexner et Noguchi, en 1902, avec Delezenne, puis Noc, en 1904, en collaboration avec Calmette, indiquent et prouvent l'action protéolytique du venin de cobra. Ils expérimentent sur la gélatine, la fibrine et l'albumine de l'œuf.

Delezenne montre l'existence d'une kinase, semblable à celle des leucocytes et à l'entérokinase. Lamon (*thèse*, Paris 1903) prouve que le venin de cobra renferme des corps doués du pouvoir de dissoudre un nombre important de cellules animales. Ces substances résistent d'ailleurs à des températures élevées.

In vitro, la solution à 1 pour 100 de venin de naja tripudians provoque la dissolution presque complète en 24 heures de cellules nerveuses de syncotypus canaliculatus, de modiola modiolus, et de mactra solidissima.

Toutefois, nous pouvons dire que nos connaissances relatives à la composition du venin de cobra sont encore incomplètes. On le range dans la catégorie des poisons de composition inconnue, que la science a dénommés toxalbumines, et que l'on rencontre aussi chez d'autres animaux, comme le scorpion, la tarentule, l'abeille ; dans quelques toxines microbiennes : diphtérique, tétanique ; chez quelques végétaux : jeriquity, ricin, et que

nous n'avons jamais pu isoler à l'état vraiment pur. Les recherches poursuivies sur la ricine ou toxalbumine des grains de ricin permettent de supposer que cette toxine est un complexe lipo-protéique, ou lié à un support lipo-protéique. Les essais tentés pour isoler la ricine ont permis de concentrer le pouvoir toxique, qui s'est révélé vingt fois plus grand que celui de l'aconitine, mais fragile et éphémère comme celui du cobra.

III. Historique

Peut-on parler d'histoire pour une méthode aussi récente et aussi neuve ? Et cependant, la vieille pharmacopée hindoue n'utilise-t-elle pas depuis fort longtemps l'action du venin des serpents, et en particulier de cobra !... De plus, les iboméopathes de tout temps, ont considéré le venin comme un analgésique du système nerveux, l'employant à la dose de un millionième de milligramme.

Notons que les effets pathologiques des venins d'animaux, ainsi que leurs applications, ont été connus depuis la plus haute antiquité. En Egypte, au temps des Pharaons, on avait coutume d'employer le bouillon et la chair du cobra (naja-have), pour combattre la lèpre ; chez les Grecs, la couleuvre était un des animaux consacrés à Asclepios, fils d'Apollon, Dieu de la Médecine ; et l'attribut de cette divinité était une couleuvre enroulée autour d'un bâton. La peau de vipère n'entrait-elle pas dans les 74 substances constituant la thériaque,

antidote de mithridate modifié, créé par Andromachos médecin de l'île de Crête, à la demande de Néron !...

Anthine Muja, médecin de l'empereur Auguste ordonnait de manger des vipères aux malades porteurs d'ulcères incurables. Galien faisait préparer de bons trochisques de vipère. Au XV^e^ siècle, Paracelse, un alchimiste, moitié sorcier, moitié médecin, prétendait guérir le cancer ; il faillit être brûlé en Bavière par ordre du roi.

Madame de Sévigné avait mis à la mode le bouillon de vipère. Deux Italiens, aux XVII^e^ et XVIII^e^ siècles, Francesco Redi et Felide Fontana, étudièrent scientifiquement, avec 6.000 expériences, les propriétés générales des venins de serpents.

Il appert que c'est au Docteur Monaclesser de New-York, que l'on peut attribuer la paternité de la première observation relative au traitement des algies rebelles par le venin. Dans les premiers mois de 1929, ce médecin est envoyé à Cuba pour une mission ; il constate qu'un lépreux porteur d'une névrite brachiale voit ses douleurs calmées après s'être fait piquer malencontreusement par une grosse araignée des tropiques, dite tarentule : c'était le point de départ de la nouvelle thérapeutique, et le feu était mis aux poudres du monde médical. A la même époque, le Docteur Nye, médecin de la Nouvelle-Orléans, observe chez un cancéreux mordu par un serpent, le flétrissement, puis la disparition de la tumeur. En juin 1930, le Docteur Monaclesser avec le Docteur Taguet de Paris note un cas de névralgie faciale secon-

daire à une tumeur maligne de l'amygdale. Le Docteur Ibautant porte sur ce néoplasme malin le diagnostic histologique de lympho-sarcome, et indique une cure de radiothérapie. En même temps le Docteur Taguet pratique sur le malade des injections sous-hypodermiques de venin préparé par le Docteur Monaclesser, et ce dernier les continue en Amérique, où le sujet se rend. En août 1930, le patient revient en France, où le Docteur Taguet l'examine à nouveau : le résultat de l'examen est que la douleur est très diminuée, mieux la tumeur amygdalienne s'est quasi-résorbée, ainsi qu'une adénopathie sous-maxillaire corrélative. Un peu plus tard, le Docteur Taguet traite 115 malades dans le service de clinique chirurgicale du Professeur Gosset à l'Hôpital de la Salpêtrière. Et là figurent les néoplasmes les plus variés, inopérables ou résistant aux traitements physiques. Toujours l'action sédative du venin vis-à-vis des douleurs se manifeste pleinement et de plus le clinicien note une stabilisation, une régression et des cicatrisations. Le Docteur Taguet rappelle notamment le cas d'un cancer de la langue sur un homme de 60 ans, traité par le venin exclusivement : la lésion se cicatrise en 18 mois. Au plancher buccal une métastase apparaît, on la traite de même, et elle fond littéralement. Le même résultat triomphe sur une femme, aux nombreux nodules néoplasiques du sein : les néoformations régressent et les ulcérations se cicatrisent. Sur un cancer vertébral métastatique, les douleurs violentes s'estom-

pent après quelques mois de cure, et la malade prend rapidement 12 kg. de poids. Enfin toujours à l'honneur du Docteur Taguet des radiographies profèrent la recrudescence d'un cancer du cardia, d'une tumeur utéro-ovarienne, de cicatrices chéloïdiennes sablées de nodosités néoplasiques.

Depuis cette époque (août 1931) de nombreux cas cliniques font l'objet d'une note, que présente M. le Professeur Gosset à l'Académie de médecine, dans le service duquel, à la Salpêtrière, la plupart des cas ont été mis en observation et contrôlés.

Le Professeur Laignel-Lavastine adoucit également des algies cancéreuses, lors notamment de compression d'un plexus nerveux par des néoplasmes. Il compare le venin à la morphine, et peut montrer sur une femme âgée de 36 ans, atteinte de cancer au sein, aux douleurs très vives, qu'avec 1/10 de mm. de venin de cobra les algies disparaissent en deux jours, alors qu'auparavant la malade recevait chaque jour 20 cgr. de morphine. Et le Professeur Gosset ne manque pas, lui aussi, d'indiquer, que dans le cas où agit le venin de cobra, on doit supprimer l'alcaloïde. Grasset et de Ligueris étudient l'action du venin de cobra sur le mélanome des mammifères, et sur le sarcome de la poule de Rous ; les néoplasmes ont d'abord régressé, mais après une période plus ou moins longue leur croissance a repris sans modifications appréciables. MM. Halpern, Djiropoulos

et Pasqualini injectent une solution de venin à $\frac{1}{80.000^{e}}$ à huit malades porteurs de cancers pharyngo-laryngés, en se conformant aux instructions techniques du Professeur Calmette, et de MM. les Docteurs Taguet et Monaclesser : six de ces néoplasmes ont vu leurs douleurs disparaître et la cachexie inhibée ; mieux, sur un cas, ces auteurs peuvent parler de guérison totale. Le venin, utilisé jusqu'en 1931, est préparé par le Docteur Monaclesser. Sa formule et son mode de préparation sont inconnus. Pour s'affranchir, en quelque sorte, de cet empirisme, le Docteur Taguet invite MM. Oliviéro et Dumatras à lui préparer des solutions de venin titrées, et destinées à la conservation. Ces auteurs établissent un titre neurotoxique biologique, et non pondéral, en s'adressant à la souris blanche. Ils définissent l'unité-souris, comme la quantité de venin de cobra utile pour tuer une souris du poids de 25 gr. dans l'espace de 5 et 7 heures (avril 1931). Ils appellent cobra-toxine une suspension colloïdale de venin purifié, c'est-à-dire privé de son hémorragine, de son hémolysine et de ses microbes (juin 1933).

M. le Docteur Gueytat, signale à la Société des Sciences médicales de Lyon, le cas de deux malades chez qui le venin n'a amené au niveau des lésions (cancer du pharynx et cancer du col utérin) qu'une amélioration locale de courte durée, suivie très rapidement d'une reprise de l'évolution. Et MM. L. et C. Dieulafé, pré-

cisent, devant la Société de Chirurgie de Toulouse, que le venin de cobra peut être un sédatif des algies cancéreuses, mais qu'il est dépourvu de valeur curative. La même opinion défavorable est donnée par M. le Docteur Ravina d'une part, et par MM. Le Gac et Mauvoisin, d'autre part.

Cependant le Professeur Calmette obtient du cancer spontané (adéno-carcinome de la mamelle) chez la souris, avec des greffes fécondes au titre de 100 pour 100. Injectant dans la tumeur du venin de cobra, en doses successives au dizième de la dose mortelle, l'éminent savant détermine la fonte du tissu carcino-adénomateux en trois semaines. Et lorsqu'à la séance du 17 juillet 1933 de l'Académie des Sciences, l'intervention sur cette nouvelle thérapeutique éclate, le Professeur Calmette en son nom et celui de ses collaborateurs MM. Saenz et Costil, y apporte tout l'appui triomphant de sa haute compétence expérimentale et personnelle.

De 1933 à 1934, sur les conseils du Professeur Calmette, M. le Professeur Lavedan entreprend une série de recherches sur l'action thérapeutique du venin de cobra en cancérologie humaine. Les résultats sont publiés à l'Académie de Médecine : ils ont trait à 51 cas de cancers les plus variés, histologiquement confirmés. Pour la douleur M. le Professeur Lavedan annonce que : « si les premières injections sont presque toujours inopérantes, on ne saurait nier que chez certains sujets, leur prolongation amène une sédation nette des douleurs ». Au sujet de la tumeur le même auteur dit plus

loin : « L'examen des prélèvements a montré que la tumeur gardait toute son activité, que sa structure n'était pas modifiée, et que les mitoses y étaient aussi nombreuses que là où il n'avait rien été injecté ».

M. le Professeur J. Ducuing, de même, expérimentant au centre anti-cancéreux de Toulouse, qu'il dirige, constate d'une part, que l'action sédative du venin est manifeste, et supérieure à celle de la morphine, mais d'autre part que les tumeurs conservent toute leur malignité, exception faite pour un seul cas, relatif à un cancer du larynx, qui avait paru se stabiliser.

Mais voici que, déjà, la cobrathérapie a dépassé le cadre cancéreux, et a fait l'objet de nombreuses observations dans d'autres domaines, dans d'autres affections douloureuses les plus diverses : névrites, radiculites, épilepsie, contractures, spasmes, troubles vasculaires, sciatiques, zonas, etc.

IV. Technique

Nous avons suivi, pas à pas, la technique employée déjà par quelques expérimentateurs. Toutefois pour la cobralysine, comme nous avions la primeur, conseillé par M. le Professeur Lasserre, nous avons innové une technique.

Traitement à la cobra-toxine.

Nous avons pratiqué des injections hypodermiques, et toujours à distance, comme dans le seul but d'inter-

venir contre la douleur. Cependant la voie intra-dermique pratiquée, en 1930, par Taguet, puis abandonnée par lui, a été reprise par deux médecins espagnols, attachés à l'Hôpital-Clinique de Barcelone, les Docteurs J. Gibert-Queraldo et C. Polaleu ; d'ailleurs, ces praticiens ont délibérement utilisé la cobra-toxine dans les algies n'ayant pas une origine tumorale : maladie de Raynaud, maladie de Hodgkin, sciatique, angine de poitrine, aortite, endartérite oblitérante sénile, névralgies du trijumeau, etc.

Traitement à la cobra-lysine.

Avec cette substance encore appelée cytolysine, nous avons pratiqué, d'une part, des injections péritumorales, paratumorales et intra tumorales, et d'autre part hypodermiques, intradermiques et intratissulaires.

Incompatibilités.

L'iode est à rejeter sous toutes ses formes, intus et extra, ainsi que les iodures, les sels d'or et d'argent, les sels radio-actifs.

A ce sujet, MM. Le Gac et Mauvoisin rapportent l'observation d'une malade opérée de cancer, ayant subi dans la suite un traitement par des injections de lipiodol, de venin de cobra, et ayant présenté des accidents graves, avec délire, agitation, suivis de mort dans les trois jours. L'association iode plus venin de cobra serait donc particulièrement nocive.

Contre indications.

Seuls invitent à la prudence un foie ou un rein défi-

cients. On doit surveiller le malade avec soin, si les signes de cholémie et d'albuminurie sont élevés.

Médications adjuvantes.

On permet toutes les thérapeutiques, excepté évidemment les incompatibilités déjà citées. M. le Docteur Gueytat a traité deux cancers du pharynx et du col utérin, en associant le venin de cobra aux gloxines. L'état local s'est bien amélioré d'abord, mais la cachexie apparue, ne tarda pas à emporter les malades. L'auteur dit : « avoir manié deux méthodes efficaces, mais non sans danger ».

Réactions.

Locales. — Pas de choc, pas d'inflammation, pas d'hématome, si le seuil surtout a été bien observé ! L'injection titrée à moins de 10 US est indolore ; au titrage plus fort elle a pu donner chez nos malades la sensation d'une légère morsure cessant d'ailleurs rapidement. MM. Oliviero et Dumatras disent qu'après des milliers de piqûres ils n'ont jamais noté la plus faible suppuration ; et nous-même après en avoir effectué un assez grand nombre n'avons pas obtenu plus mauvais résultats.

Générales. — Contrairement aux phénomènes notés en médecine humaine : céphalées, engourdissement, tuméfaction de la région injectée, diarrhée, nous n'avons jamais rien observé de semblable chez nos cancéreux. Il est vrai que certains états psychiques, se traduisant par un choc et de la confusion mentale (espèce de délire onirique et manque de localisation dans le temps et dans

l'espace) sont très difficiles à apprécier chez nos animaux.

Seuil.

Depuis que s'est affirmée la technique, l'impression qu'il existe un seuil est née ; seuil qu'il faut atteindre, mais ne pas dépasser. Il faut chercher ce seuil, autrement dit ce titrage biologique qui apportera une amélioration nette de l'algie, de l'état général ; et il faut s'y maintenir tant que l'amélioration sera manifeste. Ce seuil varie avec chaque malade, il est indépendant du mal, de sa localisation, de son évolution. Ce seuil peut apparaître tardivement : en humaine il s'est révélé pour un cas soudainement à 130 US, chez nos animaux il s'est échelonné de 10 US à 50 US. Il semble que ce titrage minimum obtenu, il importe d'allonger l'intervalle entre les injections (5 jours, 8 jours, et même davantage). Donc, à partir d'une certaine dose de venin, l'augmentation du titrage biologique n'amène pas une sédation plus forte ; bien au contraire. En définitive, la meilleure cobrathérapie est celle qui utilise les doses efficaces les plus faibles possibles. Et alors que si nous augmentons la quantité de morphine, nous calmons davantage, si nous augmentons celles de venin de cobra, non seulement nous calmons moins, mais de plus nous amenons des réactions, et celles-ci sont presque toujours douloureuses.

ÉTUDE CLINIQUE

(*Les observations ci-après ont été recueillies par nous-même, dans le service de clinique chirurgicale de feu le Professeur J. Sendrail*).

Observation I

Sarcome à myéloplaxes

Chienne, toy-terrier, noire et blanche, âgée de 12 ans, porteuse d'une tumeur palatine ulcérée avec fistule bucco-nasale. La mastication, la déglutition et la respiration sont difficiles et douloureuses. Notons la présence d'une cataracte lenticulaire à droite, et d'une légère adénopathie sous-maxillaire bilatérale.

Etat général précaire.

La malade est admise dans les Hôpitaux de clinique chirurgicale, lors de sa présentation, le 27 novembre 1934. Le même jour une biopsie pratiquée donne à l'examen le diagnostic de sarcome à myéloplaxes.

Le foie et le rein ayant été défaillants quelques années

auparavant, un dosage de l'urée sanguine est pratiqué et il donne les résultats suivants :

$$0 \text{ gr. } 001 \longrightarrow 1^{cc} 8 \text{ d'N}$$

$$\frac{0 \text{ gr. } 001 \times 0{,}5 \times 1000}{1{,}8 \times 3{,}5} = 0 \text{ gr. } 794 \text{ mm.}$$

par litre de sang. Ce résultat est assez impressionnant, vu que le sujet depuis trois semaines ne reçoit qu'une alimentation légère, non carnée, en raison de sa dysphagie.

27 *novembre* 1934,

à 16 heures : température 38°; pulsations cardiaques 88.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit de 2 US de cobra-toxine.

à 20 heures : température 38°2; pulsations cardiaques 90.

Pas de réaction au point d'injection, le liquide s'est très bien résorbé.

1er *décembre* 1934,

à 10 heures : température 38°1; pulsations cardiaques 88.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars gauche, de 5 US de cobra-toxine.

à 14 heures : température 38°3; pulsations cardiaques 90.

4 *décembre* 1934,

à 10 heures : température 38°2; pulsations cardiaques 89.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit de 10 US de cobra-toxine.

à 14 heures : température 38°3 ; pulsations cardiaques 92.

Si la respiration et la mastication demeurent pénibles, la déglutition se fait sans douleur. L'état général reste précaire.

7 *décembre* 1934,

à 10 heures : température 38° ; pulsations cardiaques 90.

L'adénopathie sous-maxillaire a rétrocédé. Le malade cependant est en prostration quasi-permanente ; l'état général devient franchement mauvais.

8 *décembre* 1934,

Au moment où nous nous apprêtions à pratiquer une prise de sang, de même qu'une biopsie, la malade entre en syncope, et meurt lentement.

L'autopsie effectuée, deux heures après la mort du sujet a donné les résultats suivants :

Appareil digestif :

Bouche. — Tumeur aux dimensions d'une amande, siégeant au niveau de la zone droite et toute postérieure de la voûte palatine, anfractueuse et ulcéro-végétante, térébrante pour l'os palatin droit ainsi que pour la partie inféro-interne de l'os maxillaire supérieur et ayant provoqué la chute des deux dernières molaires, de même que la formation d'une fistule palato-nasale pré-staphyline.

Intestin. — Entérite chronique duodénojéjunale, et tœniasis intense.

Appareil respiratoire :

Poumons. — Emphysème marginal, et anthracose totale.

Appareil circulatoire :

Cœur. — Dilatation générale de l'organe. Endocardite valvulaire chronique de la mitrale.

Appareil urinaire.

Reins. — Néphrite chronique interstitielle ; quelques cicatrices d'infarcti.

Glandes.

Foie. — Cirrhose hypertrophique, et congestion passive.

Etat général : cachexie très prononcée.

Nota. — Présence au niveau de la troisième mamelle droite d'une petite tumeur de la grosseur d'une noisette et qui, histologiquement définie, est un chondrome.

Observation II

Sarcome globo-cellulaire

Chien, fox-terrier, tricolore, âgé de 13 ans, porteur d'une tumeur inguino-scrotale droite, ulcérée, de mauvais aspect, affectant les dimensions d'une orange et infiltrée d'œdème ; gêne ambulatoire marquée, la tuméfaction s'étendant jusqu'au sommet du triangle de Scarpa.

Le malade avait été opéré le 20 octobre dernier, et

l'on avait procédé à l'ablation du testicule droit, néoplasié. Il avait été présenté à nouveau, le 14 novembre 1934, à la clinique chirurgicale pour épaississement du scrotum. Le 26 novembre suivant, il entrait encore dans les hôpitaux avec comme diagnostic : cancer de la région inguinale.

Lors de la première intervention chirurgicale, un examen histologique avait donné comme diagnostic : sarcome globo-cellulaire.

27 *novembre* 1934.

La tumeur mesurée au pied à coulisse affecte 7 cm. de large.

à 10 heures : température 38°2; pulsations cardiaques 102.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit de 2 US de cobra-toxine;

à 14 heures : température 38°4; pulsations cardiaques 104.

28 *novembre* 1934,

La palpation de la tumeur ne provoque aucune réaction douloureuse.

1er *décembre* 1934,

à 10 heures : température 38°1; pulsations cardiaques 100.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars gauche de 5 US de cobra-toxine;

à 14 heures : température 38°2; pulsations cardiaques 102.

Effets sédatifs ; même état général.

4 *décembre* 1934,

à 8 heures : température 38°2 ; pulsations cardiaques 98.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit de 10 US de cobra-toxine ;

à 12 heures : température 38°3 ; pulsations cardiaques 100.

7 *décembre* 1934,

température 37°8 ; pulsations cardiaques 92.

La tumeur prend meilleur aspect ; son infiltration œdémateuse a disparu. La zone ulcérée, centrale, est en voie de cicatrisation, au pied à coulisse, la tumeur au lieu de présenter 7 cm. de large comme au début du traitement ne mesure plus que 4 cm. La consistance tumorale a nettement augmenté.

La palpation, la pression ne déterminent aucune douleur ; mais le malade présente un peu de torpeur et de l'inappétence.

9 *décembre* 1934,

température 37°6 ; pulsations cardiaques 83.

Anorexie et prostration intenses.

10 *décembre* 1934.

Au moment de pratiquer une biopsie et de faire une injection de venin, le malade meurt lentement.

L'autopsie pratiquée, une heure après la mort du sujet, a donné les résultats suivants :

Appareil digestif :

Intestin. — Entérite chronique et tœniasis.

Appareil respiratoire :

Poumon. — Emphysème généralisé.

Appareil circulatoire :

Cœur. — Dilatation générale de l'organe ; lésions d'endartérite valvulaire chronique au cordage externe de la mitrale.

Appareil urinaire : petits reins rouges de la néphrite chronique. Nombreuses cicatrices d'infarcti.

Appareil génital : hypertrophie de la prostate.

Glandes :

Foie. — présence de graisse et cirrhose.

Etat général : cachexie profonde.

Tumeur : sèche, non kystique, exsangue et assez dure. Les dimensions avaient diminué d'un tiers. Un fragment a été porté au laboratoire d'anatomie pathologique.

Observation III

Epithélioma tubulé

Chien, mâtin, noir, âgé de 14 ans, porteur d'une tumeur cratériforme, anfractueuse et ulcérée de la glande anale droite.

La défécation est normale, seule une vive douleur se maifeste lors du relever de la queue pour examen, et lors du toucher rectal.

Bon état général ; cataracte double.

Le malade avait été opéré trois mois auparavant, et l'on avait procédé à l'ablation d'une masse néoplasiée de la grosseur d'un œuf de poule, et qui histologiquement était un épithélioma tubulé.

5 *décembre* 1934,

à 8 heures : température 37°8 ; pulsations 90.

Injection de 2 US de cobra-toxine au pli de l'ars gauche, sous-cutanée.

à 12 heures : température 38° ; pulsations cardiaques 92.

6 *décembre* 1934,

légère atténuation de la douleur ; température 37°8 ; pulsations cardiaques 100.

9 *décembre* 1934,

à 8 heures : température 37°6 ; pulsations cardiaques 88.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit de 2 US de cobra-toxine.

à 12 heures : température 37°7 ; pulsations cardiaques 90.

14 *décembre* 1934,

La propriétaire nous rapporte que la douleur a beaucoup diminué, sans toutefois avoir totalement disparu. La surface de l'épithélioma tend à s'assécher.

15 *décembre* 1934,

à 8 heures : température 38°2 ; pulsations cardiaques 96.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars gauche de 5 US de cobra-toxine.

à 12 heures : température 38°2 ; pulsations cardiaques 98.

16 *décembre* 1934,

température 38° ; pulsations cardiaques 92.

Effets sédatifs très marqués, moins de tuméfaction tumorale, grande tendance à l'assèchement et à l'augmentation de la consistance des tissus néoplasiés.

17 *décembre* 1934,

température 38° ; pulsations cardiaques 92.

Mêmes effets constatés que précédemment.

18 *décembre* 1934,

à 8 heures : température 38° ; pulsations cardiaques 90.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit de 10 US de cobra-toxine.

à 12 heures : température 38°1 ; pulsations cardiaques 92.

19 *décembre* 1934,

température 38° ; pulsations cardiaques 90.

Très bons effets sédatifs, assez bon aspect de la tumeur dont l'ulcération s'arrête. Bon état général.

La propriétaire vient prendre possession de son animal, et promet de venir à la clinique externe pour continuer le traitement.

21 *décembre* 1934,

à 8 heures : température 38°1 ; pulsations cardiaques 92.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars gauche de 10 US de cobra-toxine.

à 12 heures : température 38°2 ; pulsations cardiaques 88.

Si le cratère tumoral semble se retrécir, devenir très sec et prendre une teinte plus grise qu'auparavant, on note cependant un certain amaigrissement du train postérieur.

27 *décembre* 1934,

température 38°2 ; pulsations cardiaques 93.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit de 10 US de cobra-toxine.

L'infundibulum tumoral est recouvert d'un léger pus gris blanchâtre, et dégage une odeur repoussante, mais n'est toujours plus douloureux.

Le propriétaire rapporte que le malade ne dort presque pas et que durant de longs moments différents groupes musculaires sont animés de contractions cloniques.

4 *janvier*.

Le malade ne dort plus du tout, se montrant agité et impatient. Les muscles des membres surtout entrent pendant la nuit en contractions cloniques quasi-permanentes. L'appétit est conservé ; pas d'hyperthermie, mais les masses musculaires lombaire, sacrée et crurale ont subi une émaciation notable.

Le cratère tumoral est encore plus infundibulé, gagnant en profondeur dans les régions ischio-rectales et sacro-rectales. Mais toujours moins de douleur.

La cachexie qui envahit le malade effraye la propriétaire qui demande la sacrification.

L'autopsie pratiquée dès la mort du sujet a donné les résultats suivants :

Appareil digestif :

Intestin. — Tœniasis.

Appareil respiratoire :

Poumons. — Emphysème généralisé ; anthracose diffuse.

Appareil circulatoire :

Cœur. — Hypertrophie du ventricule gauche. Lésions d'endocardite valvulaire chronique au niveau de la tricuspide.

Appareil urinaire :

Reins. — Gros reins blancs de la néphrite chronique.

Vessie. — Cystite chronique.

Appareil génital :

Prostate. — Hypertrophie fibro-adénomateuse.

Glandes

Foie. — Cirrhose, hypertrophie.

Glandes anales. — La gauche est normale.

La droite n'existe plus remplacée, par un cratère infundibuliforme, ovalaire, mesurant 4 cm. de profondeur. La consistance est dure ; la surface tumorale est recouverte d'une sérosité grisâtre.

Ganglions lymphatiques :

Trachéo-bronchiques. — Anthracosiques.

Lombo-aortiques. — Deux ganglions sont hypertro-

phiés au quadruple de la normale, revêtant un aspect cendré extérieurement et mous à la palpation. La section fait sourdre un pus consistant, blanc jaunâtre, très épais.

Nota. — Un ziehl et un gram faits avec du pus de ces ganglions n'ont rien donné comme résultat.

Un fragment porté au laboratoire d'anatomie pathologique nous a montré une infiltration lymphocytaire intense.

Observation IV

Sarcome globo-cellulaire

Chienne, fox-terrier, fauve, âgée de 7 ans, porteuse de polypes vagino-vulvaires, pédiculés au niveau de la commissure inférieure des lèvres, affectant les dimensions d'une mandarine et ulcérés en de nombreux points. Plusieurs noyaux s'étendent sur le plancher du vagin. Un noyau important a été excisé il y a quelques jours ; à sa place, une cicatrisation de mauvais aspect s'opère, et une sérosité jaunâtre s'écoule à la surface des bourgeons. Toutes les franges polypeuses sont très tuméfiées.

Grande douleur à la palpation.

Etat général très satisfaisant.

12 *décembre* 1934,

à 10 heures : température 37°8 ; pulsations cardiaques 90.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars gauche de 2 US de cobra-toxine ;

à 14 heures : température 37°9 ; pulsations cardiaques 96.

13 *décembre* 1934,

température 38°1 ; pulsations cardiaques 93.

Effets sédatifs assez nets.

14 *décembre* 1934,

température 38° ; pulsations cardiaques 90.

Mêmes effets sédatifs.

15 *décembre* 1934,

à 8 heures : température 38° ; pulsations cardiaques 90.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit de 2 US de cobra-toxine ;

à 12 heures : température 38°1 ; pulsations cardiaques 94.

16 *décembre* 1934,

température 38°1 ; pulsations cardiaques 94.

La sédation n'est toutefois pas absolue.

17 *décembre* 1934,

température 38° ; pulsations cardiaques 90.

18 *décembre* 1934,

à 8 heures : température 37°8 ; pulsations cardiaques 89.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars gauche de 5 US de cobra-toxine ;

à 12 heures : température 38° ; pulsations cardiaques 92.

19 *décembre* 1934,

température 38°2 ; pulsations cardiaques 90.

La sédation est devenue très nette, mais l'aspect de la tumeur est resté le même.

20 *décembre* 1934,

température 38° ; pulsations cardiaques 92.

Effets sédatifs très marqués. Les franges tumorales semblent se flétrir et leur œdème a disparu en grande partie.

21 *décembre* 1934,

à 8 heures : température 38° ; pulsations cardiaques 92.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit de 5 US de cobra-toxine ;

à 12 heures : température 38°1 ; pulsations cardiaques 95.

22 *décembre* 1934,

température 38° ; pulsations cardiaques 90.

Effets sédatifs très nets ; moins de tuméfaction au niveau des polypes qui deviennent très secs, et de couleur gris blanchâtre.

27 *décembre* 1934,

à 8 heures : température 37°9 ; pulsations cardiaques 92.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars gauche de 5 US de cobra-toxine.

à 12 heures : température 38° ; pulsations cardiaques 94.

28 *décembre* 1934,

température 37°9 ; pulsations cardiaques 92.

Sédation complète, les polypes n'ont diminué que très légèrement de volume. Bon état général.

4 *janvier* 1935,

à 8 heures : température 37°6 ; pulsations cardiaques 88.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit de 5 US de cobra-toxine ;

à 12 heures, température 38° ; pulsations cardiaques 92.

5 *janvier* 1935,

température 37°9 ; pulsations cardiaques 90.

Excellents effets sédatifs.

8 *janvier* 1935,

à 10 heures : température 37°8 ; pulsations cardiaques 90.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars gauche de 5 US de cobra-toxine.

à 12 heures : température 37°9 ; pulsations cardiaques 92.

9 *janvier* 1935,

température 37°7 ; pulsations cardiaques 90.

La tumeur n'est toujours plus douloureuse. Les dimensions des polypes ont quelque peu diminué ; les noyaux sur le plancher du vagin restent stationnaires ; il n'y a plus d'exsudation au niveau des bourgeons qui tendent au contraire à devenir très secs.

13 *janvier* 1935,

à 8 heures : température 37°9; pulsations cardiaques 90.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit de 10 US de cobra-toxine;

à 12 heures : température 38°; pulsations cardiaques 95.

14 *janvier* 1935,

température 38°; pulsations cardiaques 92.

Sédation parfaite.

17 *janvier* 1935,

à 8 heures : température 37°9; pulsations cardiaques 90.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars gauche de 20 US de cobra-toxine;

à 12 heures : température 38°; pulsations cardiaques 95.

18 *janvier*,

température 38°1; pulsations cardiaques 90.

Sédation parfaite. Deux nouvelles ulcérations sont apparues; un noyau du plancher du vagin pris comme point de repère n'a plus évolué. Excellent état général.

25 *janvier* 1935,

à 8 heures 1/2, après anesthésie à la novocaïne, M. Lasserre excise les franges des polypes et les quelques noyaux au niveau des lèvres vulvaires et du vagin. Un fragment est porté au laboratoire d'anatomie pathologique.

à 12 heures : température 38°1 ; pulsations cardiaques 95.

26 *janvier* 1935,

température 38° ; pulsations cardiaques 92.

La région opérée a très bon aspect.

28 *janvier* 1935,

température 37°6 ; pulsations cardiaques 89.

Etats local et général très satisfaisants.

2 *février* 1935 :

La cicatrisation vulvaire et vaginale ayant très bon aspect, la malade est retirée des hôpitaux de clinique chirurgicale par son propriétaire.

Observation V

Sarcome globo-cellulaire

Chienne, braque bleu d'Auvergne, âgée de 7 ans, porteuse d'un volumineux néoplasme s'étant développé aux dépens de polypes vagino-vulvaires, garnissant tout le périnée, et dont le pédicule a pour insertion les lèvres de la vulve. Tumeur de la grosseur de la tête d'un nouveau-né, aplatie d'arrière en avant, ulcérée en de nombreux points dans sa moitié droite en manière de cratères frambésiformes. Des sérosités blanc-rosé s'écoulent assez abondantes, donnant à la tumeur une teinte hortensia, mesurée au pied à coulisse la tumeur accuse 14 cm. dans le sens transversal, et 1 cm. dans le sens

vertical, son épaisseur étant en moyenne de 5 cm. La vulve est englobée par la tumeur, et n'est représentée que par une simple fente. Les émissions d'urine ne sont pas entravées. Le développement de la tumeur s'est effectué en quatre mois.

Pas d'adénopathie. Douleur vive à la palpation.

La chienne a été présentée le 21 décembre 1934 à la clinique externe de chirurgie et aussitôt a été admise dans les hôpitaux.

22 *décembre* 1934.

Nous pratiquons une biopsie, portée au laboratoire d'anatomie pathologique, et nous photographions la tumeur.

24 *décembre* 1934,

à 8 heures : température 37°8; pulsations cardiaques 90.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 12, minima 7.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit de 2 US de cobra-toxine.

à 11 heures : température 37°9; pulsations cardiaques 92.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 12, minima 7.

25 *décembre* 1934,

température 37°6; pulsations cardiaques 90.

28 *décembre* 1934,

à 8 heures : température 37°7; pulsations cardiaques 90.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars gauche, de 2 US de cobra-toxine.

à 12 heures : température 38°; pulsations cardiaques 94.

4 *janvier* 1935,

à 8 heures : température 37°9; pulsations cardiaques 92.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 14, minima 9.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit de 5 US de cobra-toxine.

à 11 heures : température 38°; pulsations cardiaques 96.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 12, minima 7.

5 *janvier* 1935,

température 37°6; pulsations cardiaques 89.

Une sédation très légère apparaît.

8 *janvier* 1935,

à 10 heures : température 37°6; pulsations cardiaques 88.

Mesures de la pression artérielle : maxima 19, moyenne 15, minima 8.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars gauche de 10 US de cobra-toxine.

à 14 heures : température 37°9; pulsations cardiaques 93.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 13, minima 8.

9 *janvier* 1935,

température 37°7 ; pulsations cardiaques 90.

La sédation est assez nette ; la masse tumorale est moins œdémateuse, et les régions ulcérées deviennent flavescentes.

12 *janvier* 1935,

à 8 heures : température 37°8 ; pulsations cardiaques 90.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 14, minima 10.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit, de 15 US de cobra-toxine.

à 11 heures : température 37°9 ; pulsations cardiaques 95.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 14, minima 9.

13 *janvier* 1935,

température 38° ; pulsations cardiaques 96.

Sédation très nette ; excellent état général.

17 *janvier* 1935,

à 8 heures : température 37°5 ; pulsations cardiaques 90.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 14, minima 10.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars gauche de 20 US de cobra-toxine.

à 12 heures : température 38° ; pulsations cardiaques 95.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 14, minima 10.

La tumeur présente deux nouvelles petites ulcérations très légèrement exsudatives. En pressant les marges des ulcères, on fait sourdre un liquide citron très limpide. Des noyaux pris comme témoins dans le vagin n'évoluent pas.

18 *janvier* 1935,

température 37°9 ; pulsations cardiaques 96.

La sédation est parfaite ; l'état général excellent.

25 *janvier* 1935,

à 15 heures : température 37°6 ; pulsations cardiaques 88.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 14, minima 10.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit de 10 US de cobra-toxine.

Injection sous-cutanée au niveau du sillon périnéo-crural (à 5 cm. de la tumeur de 50 unités hémolytiques de cytolysine.

à 18 heures : température 38° ; pulsations cardiaques 92.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 12, minima 7.

26 *janvier* 1935,

température 37°7 ; pulsations cardiaques 88.

Les ulcères anfractueux et villeux qui parsèment la tumeur se creusent davantage et frangent de plus en

plus la masse néoformée. Un exsudat blanchâtre, limpide, en sort toujours à la pression, cette dernière n'étant pas douloureuse.

29 *janvier* 1935,

à 15 heures : température 37°5; pulsations cardiaques 86.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 12, minima 7.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars gauche, de 20 US de cobra-toxine.

Injection sous-cutanée au niveau du sillon périnéo-crural droit, à 5 cm. de la tumeur, de 100 unités hémolytiques de cyto-lysine.

à 17 heures : température 37°9; pulsations cardiaques 90.

Mesures de la pulsation artérielle : maxima 18, moyenne 12, minima 6.

30 *janvier* 1935,

température 37°8; pulsations cardiaques 90.

Les petites ulcérations se sont rencontrées, pour donner un seul et vaste ulcère, garnissant le tiers de la tumeur, dont les bourgeons humides présentent une teinte saumonée.

2 *février* 1935,

à 8 heures : température 37°8; pulsations cardiaques 89.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit 20 US de cobra-toxine.

Injection sous-cutanée au niveau du sillon périnéo-crural gauche de 150 unités hémolytiques de cytolysine.

à 12 heures : température 37°9 ; pulsations cardiaques 92.

3 *février* 1935,

température 37°7 ; pulsations cardiaques 86.

Même état de la tumeur. Excellent état général.

5 *février* 1935,

à 10 heures : température 37°5 ; pulsations cardiaques 86.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars gauche de 20 US de cobra-toxine.

Injections sous-cutanée au niveau du sillon périnéo-crural droit, à 5 cm. de la tumeur, de 200 unités hémolytiques de cytolysine.

à 14 heures : température 38° ; pulsations cardiaques 92.

6 *février* 1935,

température 37°7 ; pulsations cardiaques 89.

Action sédative parfaite.

Mêmes états local et général.

8 *février*,

à 10 heures : température 37°6 ; pulsations cardiaques 84.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit de 20 US de cobra-toxine.

Injection sous-cutanée, au niveau du sillon périnéo-crural gauche, à 5 cm. de la tumeur, de 250 unités hémolytiques de cytolysine.

à 14 heures : température 38° ; pulsations cardiaques 90.

9 *février* 1935,

température 37°6 ; pulsations cardiaques 86.

Mêmes effets sédatifs et locaux. Toutefois l'aspect de la tumeur change de plus en plus : la teinte rosée devient jaune orangée, l'ulcération augmente en profondeur et les anfractuosités s'accentuant à la palpation, on a la nette impression que la consistance est plus ferme, et le tissu néoformé donne à la main la sensation d'une grappe de raisin, aux grains assez volumineux et durs.

12 *février* 1935,

à 8 heures : température 37°6 ; pulsations cardiaques 84.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit de 20 US de cobra-toxine.

Injection sous-cutanée au niveau du sillon périnéo-crural droit, à 2 cm. de la tumeur, de 250 unités hémolytiques de cytolysine.

à 12 heures : température 37°9 ; pulsations cardiaques 90.

13 *février* 1935,

température 37°5 ; pulsations cardiaques 82.

Mêmes effets. Etat général très satisfaisant.

18 *février* 1935,

La tumeur, mesurée au pied à coulisse, mesure 7 cm. dans le sens transversal et 8 cm. dans le sens vertical : elle a donc diminué exactement de moitié. Elle est

presque complètement dépourvue d'œdème. L'ulcération va s'augmentant en profondeur. A l'exploration vulvo-vaginale et au toucher, on perçoit que la tumeur est devenue dure, et qu'elle est constituée comme par un grand nombre d'îlots de la grosseur d'un noyau de prune. Les tissus néoformés ont pris une teinte blanchâtre. L'intérieur des cratères ulcéreux est sec. Nous procédons à une biopsie que nous portons au laboratoire d'anatomie pathologique. L'état général demeure très satisfaisant.

22 *février* 1935,

à 10 heures : température 37°6 ; pulsations cardiaques 80.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars gauche de 20 US de cobra-toxine.

Injection sous-cutanée au niveau du sillon périnéo-crural gauche, à 2 cm. de la tumeur, de 250 unités hémolytiques de cytolysine.

à 14 heures : température 37°8 ; pulsations cardiaques 92.

Présence d'une petite chute de peau de la dimension d'une pièce de un franc au niveau de l'ars gauche ; nous touchons au bleu de méthylène.

Bon état général.

27 *février* 1935,

à 8 heures : température 37°6 ; pulsations cardiaques 86.

Injection sous-cutanée au niveau du flanc droit de 20 US de cobra-toxine.

Injection sous-cutanée dans la région prétumorale droite de 250 unités hémolytiques de cytolysine.

à 12 heures : température 38°1 ; pulsations cardiaques 95.

La tumeur semble reprendre son aspect congestif.

4 *mars* 1935,

à 8 heures : température 37°7 ; pulsations cardiaques 89.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 14, minima 9.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars gauche de 20 US de cobra-toxine.

Injection sous-cutanée dans la région circumtumorale de 250 unités hémolytiques de cytolysine.

à 10 heures : température 38° ; pulsations cardiaques 97.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 13, minima 8.

La tumeur devient turgescente et exsudative ; les processus ulcéreux paraissent inhibés.

11 *mars* 1935,

à 8 heures : température 37°6 ; pulsations cardiaques 84.

Injection sous-cutanée au pli de l'ars droit de 20 US de cobra-toxine.

Injection sous-cutanée dans la région circumtumorale de 250 unités hémolytiques de cytolysine.

à 11 heures : température 37°9 ; pulsations cardiaques 94.

21 *mars* 1935,

à 8 heures : température 37°5 ; pulsations cardiaques 85.

Injection sous-cutanée au niveau du flanc droit de 20 US de cobra-toxine.

Injection intra-tumorale de 250 unités hémolytiques de cytolysine.

28 *mars* 1935,

à 8 heures : température 37°6 ; pulsations cardiaques 84.

Injection sous-cutanée au niveau du flanc gauche de 20 US de cobra-toxine.

Injection intra-tumorale de 250 unités hémolytiques de cytolysine.

à 11 heures : température 37°9 ; pulsations cardiaques 90.

La sédation est toujours parfaite ; l'état de la tumeur reste stationnaire.

7 *avril* 1935,

à 9 heures : température 37°5 ; pulsations cardiaques 82.

Injection sous-cutanée au niveau du flanc droit de 20 US de cobra-toxine.

Injection intra-tumorale de 250 unités hémolytiques de cytolysine.

à 11 heures ; température 38° ; pulsations cardiaques 90.

A nouveau nous assistons à l'assèchement de la tumeur et à l'extension du processus ulcéreux.

22 *avril* 1935,

à 9 heures : température 37°7 ; pulsations cardiaques 84.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 14, minima 10.

Injection sous-cutanée au niveau du flanc gauche de 20 US de cobra-toxine.

Injection intra-tumorale de 250 unités hémolytiques de cytolysine.

à 11 heures : température 38° ; pulsations cardiaques 90.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 12, minima 9.

La malade présente une légère inappétence et un peu de torpeur.

3 *mai* 1935,

à 9 heures : température 37°6 ; pulsations cardiaques 80.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 14, minima 10.

Injection sous-cutanée au niveau du flanc droit de 20 US de cobra-toxine.

Injection intra-tumorale de 250 unités hémolytiques de cytolysine.

à 11 heures : température 38°; pulsations cardiaques 90.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 13, minima 9.

La malade reprend appétit, et sa torpeur a disparu. L'état général semble bien amélioré.

14 *mai* 1935,

à 9 heures : température 37°5; pulsations cardiaques 86.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 14, minima 10.

Injection sous-cutanée au niveau du flanc gauche de 50 US de cobra-toxine.

Injection intra-tumorale de 200 unités hémolytiques de cytolysine,

à 11 heures : température 38°; pulsations cardiaques 92.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 13, minima 9.

26 *mai* 1935,

température 37°7; pulsations cardiaques 98.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 13, minima 9.

La malade s'étant, au cours de très peu de jours, considérablement amaigrie, nous suspendons les injections de cobra-toxine et de cytolysine.

Nous pratiquons une biopsie que nous portons au laboratoire d'anatomie pathologique.

3 *juin* 1935,

température 37°6 ; pulsations cardiaques 88.

Mesures de la pression artérielle : maxima 18, moyenne 13, minima 9.

Inappétence très marquée tendant à l'anorexie. Longues périodes de torpeur. Etat d'hébétude quasi permanent. Pas d'accélération des grandes fonctions.

La tumeur à moitié ulcérée, est ferme et sèche, nodulaire, de teinte gris blanchâtre, parsemée de petites plages séro-hémorragiques. Nous pratiquons une biopsie que nous portons au laboratoire d'anatomie pathologique.

4 *juin* 1935

La malade meurt lentement. L'autopsie pratiquée dès la mort du sujet a donné les résultats suivants :

I. *Appareil digestif* :

Estomac et intestin. — Lésions intenses de gastro-entérite hémorragique. Présence de sang noir coagulé dans la lumière de ces deux viscères.

II. *Appareil respiratoire.* — Anthracose et emphysème intenses.

III. *Appareil circulatoire* :

Cœur. — Lésions discrètes de myocardite chronique. Dilatation énorme du cœur droit. Endocardite valvulaire chronique généralisée et diffuse au niveau de la mitrale.

Rate. — Hypertrophiée. Leucémie lymphoïde du type folliculo-hypertrophique. Présence de deux métastases de la grosseur d'une noisette.

IV. *Appareil urinaire* :

Reins. — Gros reins blancs de la néphrite chronique.

V. *Appareil génital* :

Vulve. — Les lèvres vulvaires sont formées par le néoplasme dont les dimensions affectent 6 cm. dans le sens transversal et 7 cm. dans le sens vertical, l'épaisseur étant de 4 cm. La consistance est ferme, et les tissus se sont organisés en nodules affectant les dimensions de petites noisettes de teinte gris blanchâtre, très visibles et perceptibles au niveau de l'ulcère qui garnit toute la moitié droite de la tumeur.

Vagin. — Les deux noyaux du plancher du vagin ont disparu.

VI. *Glandes* :

Foie. — Présence de graisse. Congestion passive violente.

VII. *Ganglions lymphatiques* :

Lombo-aortiques. — Hypertrophiés.

VIII . *Etat général* : cachexie profonde.

Nota. — Un fragment de la tumeur a été porté au laboratoire d'anatomie pathologique, ainsi que les métastases spléniques et les ganglions lombo-aortiques.

Observation VI

Epithélioma à cytolyse claire

Chatte commune, âgée de 9 ans, porteuse d'une tumeur mammaire inguinale droite, très légèrement ulcérée, de la grosseur d'un œuf de poule, et de consistance assez ferme. Une sérosité jaunâtre, de très mauvaise odeur, s'écoule des marges du petit ulcère.

Le développement de la tumeur s'est fait en cinq mois.

Présence d'une autre petite tumeur mammaire pectorale gauche, affectant les dimensions d'une amande, et non ulcérée.

Légère adénopathie bilatérale.

Grande sensibilité au niveau de la tumeur ulcérée.

Etat général précaire.

27 *février* 1935,

à 8 heures : température 37°5; pulsations cardiaques 88.

Nous pratiquons une biopsie au niveau de la tumeur inguinale que nous portons au laboratoire d'anatomie pathologique.

Injection sous-cutanée au niveau du flanc droit de 5 US de cobra-toxine.

Injection sous-cutanée dans la région péri-tumorale de 50 unités hémolytiques de cytolysine.

à 11 heures : température 38°2; pulsations cardiaques 100.

28 *février* 1935,

température 38°; pulsations cardiaques 98.

Un liquide purulent s'écoule au niveau des marges de l'ulcération et de la biopsie.

4 *mars* 1935,

à 8 heures : température 37°8; pulsations cardiaques 89.

Injection sous-cutanée au niveau du flanc gauche de 5 US de cobra-toxine.

Injection péri-tumorale de 100 unités hémolytiques de cytolysine.

à 11 heures : température 38°; pulsations cardiaques 94.

Bons effets sédatifs. Le pus se raréfie au niveau de l'ulcération.

Etat général toujours précaire.

5 *mars* 1935,

température 37°6; pulsations cardiaques 82.

L'ulcère de la tumeur a pris un bon aspect ; il semble que nous assistons à une désodorisation du néoplasme.

11 *mars* 1935,

à 8 heures : température 37°5; pulsations cardiaques 82.

Injection sous-cutanée au niveau du flanc droit, de 5 US de cobra-toxine.

Injection péri-tumorale de 100 unités hémolytiques de cytolysine.

à 11 heures : température 38°; pulsations cardiaques 102.

Sédation parfaite. Même état de la tumeur inguinale; la petite tumeur pectorale est demeurée comme auparavant.

L'état général laisse toujours à désirer.

16 *mars* 1935,

à 8 heures : température 37°6; pulsations cardiaques 90.

Injection sous-cutanée au niveau du flanc gauche de 10 US. de cobra-toxine.

Injection péri-tumorale de 100 unités hémolytiques de cytolysine.

à 11 heures : température 37°9; pulsations cardiaques 92.

21 *mars* 1935,

à 8 heures : température 37°5; pulsations cardiaques 88.

Injection sous-cutanée au niveau du flanc droit, de 10 US de cobra-toxine.

Injection péri-tumorale de 100 unités hémolytiques, désodorisation complète de la tumeur inguinale dont cependant les dimensions n'ont pas changé. Toutefois la petite tumeur pectorale gauche présente à la palpation moins de fermeté et elle paraît tout en ayant diminué d'un tiers de son volume se diviser en trois petits lobes.

Sédation toujours parfaite. Etat général précaire.

25 *mars* 1935,

à 8 heures : température 37°5; pulsations cardiaques 86.

Injection sous-cutanée au niveau du flanc gauche de 10 US de cobra-toxine.

Injection péri-tumorale de 100 unités hémolytiques de cyto-lysine.

à 11 heures : température 38°; pulsations cardiaques 98.

L'état général devient franchement mauvais.

27 *mars* 1935,

Comme nous voyons que le sujet va mourir, nous pratiquons une biopsie.

Le soir, la malade meurt lentement.

L'autopsie pratiquée dès la mort du sujet a donné les résultats suivants :

I. *Appareil digestif* :

Intestin. — Entérite chronique.

II. *Appareil respiratoire* :

Poumons. — Œdème aigu du poumon, anthracose. Emphysème marginal.

III. *Appareil circulatoire* :

Cœur. — Dilatation générale.

IV. *Appareil urinaire* :

Reins. — Néphrite chronique, scléro-kystique.

V. *Appareil génital* :

Utérus. — Lésions discrètes de métrite chronique.

VI. *Glandes* :

Foie. — Cirrhose hypertrophique. Foie cardiaque, tacheté hémorragique. Nombreuses métastases.

Pancréas. — Nombreuses métastases.

VII. *Etat général* : cachexie profonde.

Nota. — La petite tumeur pectorale était réduite dans une moitié de son volume. A la section elle montrait trois petits noyaux très durs et blanc jaunâtre.

La tumeur inguinale n'a été réduite que dans la proportion du tiers.

Des fragments du foie, du pancréas, et des deux tumeurs ont été portés au laboratoire d'anatomie pathologique.

OBSERVATION V

Sarcome vulvaire globo-cellulaire.
(*Photo prise avant le traitement*).

OBSERVATION V

Sarcome vulvaire globo-cellulaire.
(*Photo prise après le traitement*).

ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE

Ce chapitre est consacré à l'étude des modifications histologiques subies par les constituants des néoplasmes traités par le venin de cobra, dans nos observations cliniques.

Aidé magistralement par notre maître, M. le Professeur Lombard, nous avons examiné systématiquement au microscope, au laboratoire d'anatomie pathologique, toutes les préparations relatives aux biopsies pratiquées sur nos malades.

Nous ne citerons que deux cas, — les plus typiques il est vrai, — relatifs d'une part à un cancer d'origine conjonctive et d'autre part à un cancer d'origine épithéliale.

Observation V

Sarcome globo-cellulaire

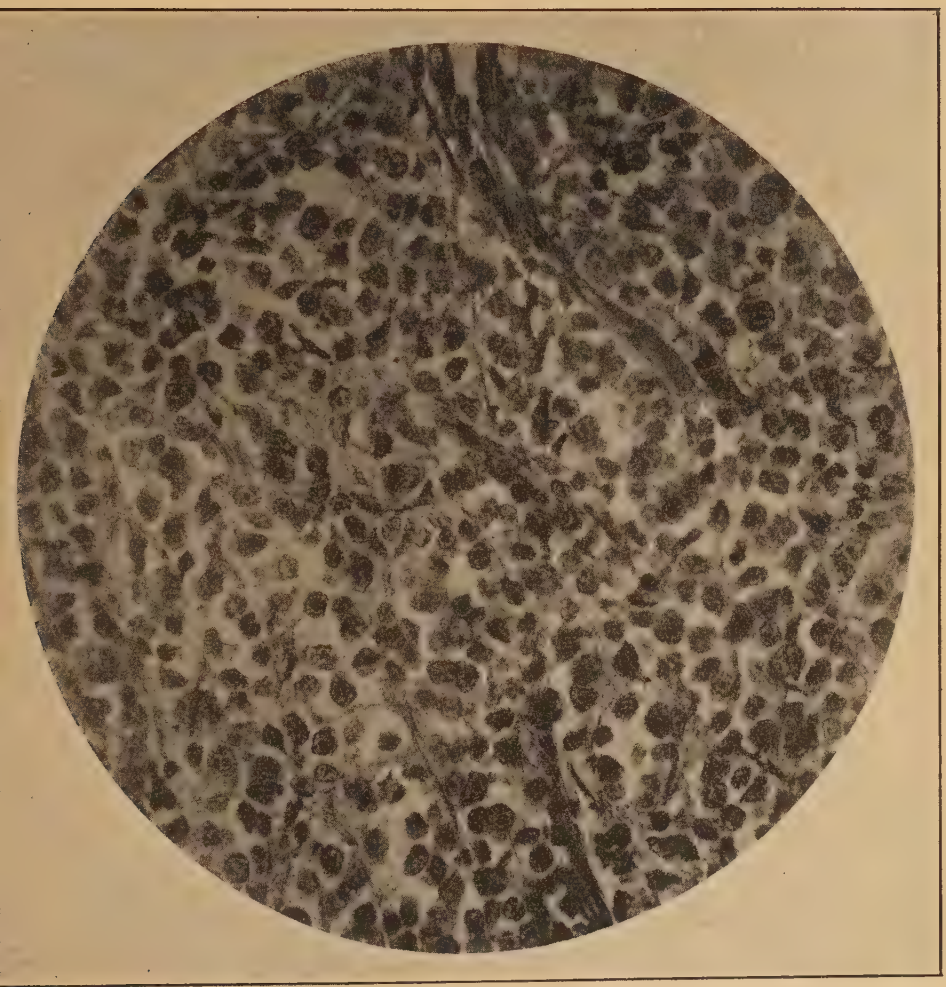
Biopsie pratiquée le 22 *décembre* 1934, *avant le traitement. Coloration à l'hématéine-éosine.*

Sarcome globo-cellulaire, à cellules rondes très nombreuses, et quelques rares et fines fibres conjonctives;

en outre, présence de néo-capillaires assez nombreux. L'éosine colore en rose intense le cytoplasma ; les noyaux sont très hématéiphiles. Ces derniers, plus gros que normalement, sont abondamment pourvus de chromatine, et montrent une puissante vitalité. Pas de leucocytes.

Biopsie pratiquée le 18 *février* 1935. *Coloration à l'hématéine-éosine.*

Ce qui frappe, c'est une sorte d'anémie générale, relative aux éléments cellulaires qui s'estompent ; çà et là de fortes trames conjonctives limitent des aréoles, où les cellules sont peu densifiées. Le nucléoplasma est moins dense. Régression des néo-capillaires. Pas de leucocytes.



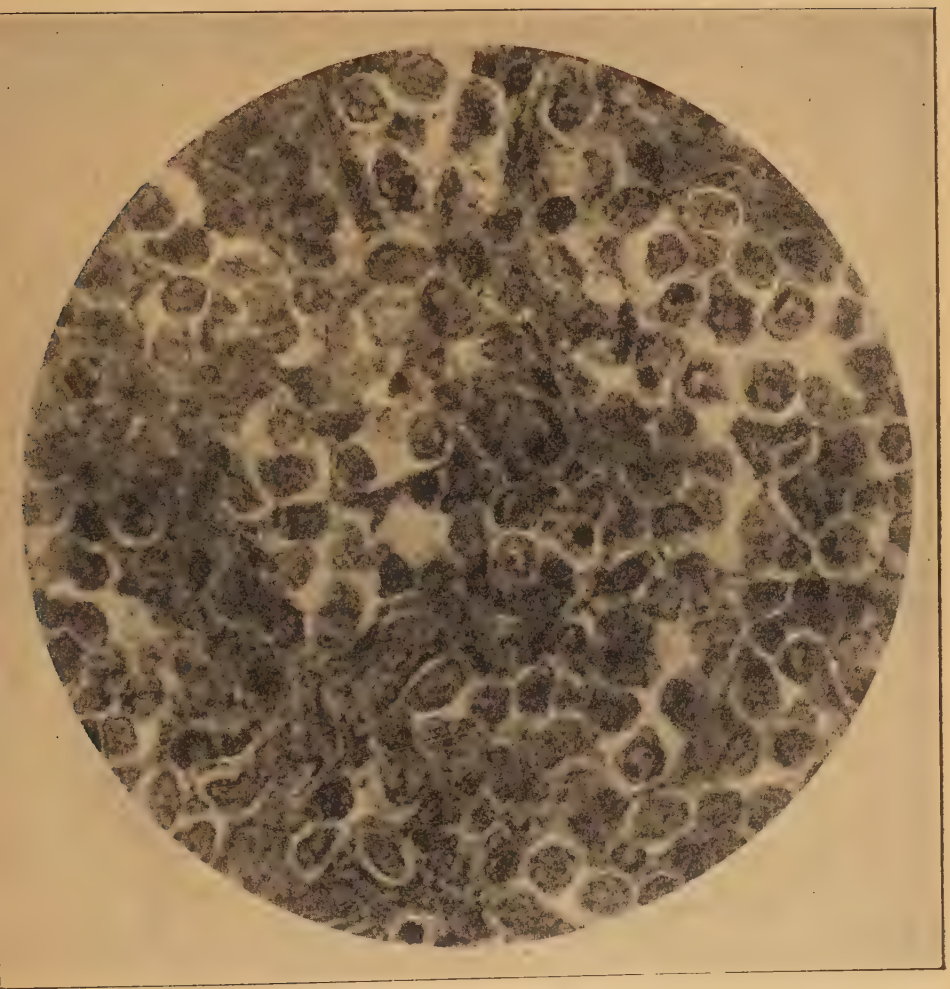
OBSERVATION V

Sarcome vulvaire globo-cellulaire.
(*Microphoto prise avant le traitement*).

Biopsie pratiquée le 3 *juin* 1935. *Coloration à l'hématéine-éosine.*

Les réactions tinctoriales sont encore moins intenses pour les éléments figurés du néoplasme. Seules les fibres conjonctives, limitant des aréoles se précisent davantage. Au fort grossissement, la disposition aréolée de la tumeur apparaît encore plus nette, déterminée par une organisation considérable du tissu fibroïde. Ce sont des logettes irrégulières rappelant les alvéoles des cancers épithéliaux, des sarcomes alvéolaires de Bilbroth.

Les cellules ont gardé leurs mêmes dimensions cependant que leur nombre a diminué. Le cytoplasma de rose intense a viré au rose pâle, tout en formant, çà et là, de petits conglomérats, à l'intérieur des éléments cellulaires. Mais surtout, et ceci constitue le point majeur, si les noyaux ont gardé leur membrane nucléaire, leur suc nucléaire et leur nucléole, d'ailleurs très perceptibles, les croûtelles de chromatine ont totalement disparu, l'hématéine ne dotant plus le noyau de sa forte couleur basique ; ce dernier affectant une teinte bleu azur, à demi vitreuse, excessivement pâle. La basophilie du noyau est donc supprimée. On ne trouve plus de néocapillaires. Pas de leucocytes.



OBSERVATION V

Sarcome vulvaire globo-cellulaire.

(*Microphoto prise après le traitement à un très fort grossissement*)

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

I. Action sédative

Nous l'avons appréciée de deux manières : d'une part, par l'amélioration sensible du caractère de nos malades, avec souvent la réapparition de la gaîté et de l'entrain disparus ; d'autre part, au moyen de la palpation du néoplasme qui ne réveille plus comme auparavant chez le cancéreux des cris accompagnés de gestes de défense.

Nous avons, en effet, observé parmi nos malades un cas, relatif à un chien porteur d'un épithélioma des glandes anales, et dont le simple attouchement déterminait des plaintes humainement douloureuses, et qui dès les premières injections de cobra-toxine admettait parfaitement le toucher rectal.

Nous pensons que comparablement à la morphine, la cobra-toxine gagne les centres supérieurs de la sensibilité à la douleur, et là, agissant sélectivement sur la cellule nerveuse, détermine des modifications au sein du cytoplasma, de telle manière que les neurobiomes des neurofibrilles subissent des transformations physico-chimiques telles qu'ils ne peuvent plus percevoir la sensation.

Cette action sédative, ainsi toute générale, comme celle de la morphine, empêche tout paroxysme douloureux d'être perçu par les éléments nobles de l'encéphale.

« Les neurotoxines attaquent sûrement les lipoïdes des éléments nerveux, peut-être en les hydrolysant », a dit Lambling.

L'explication histologique de ce mode d'action a été esquissée par Lambling et Hunter, qui en 1907 ont fourni une étude histologique des lésions déterminées par le venin de naja tripudians sur les cellules nerveuses : « ces cellules affectent une coloration aussi forte que diffuse, et les corps de Nissl se montrent colorés vivement, épais, aux limites imprécises. Ces corps se dissolvent bientôt. Le noyau, le réticulum sont très bien colorés.

La cellule devient une ombre, « c'est la cellule fantôme ». Il se montre bientôt des vacuoles et le réticulum cellulaire demeure à l'état de fragments. Le noyau pendant ce temps reste central et ne subit aucune variation. Mais après action durable du venin, on peut apercevoir le cylindraxe et la gaine de myéline se fragmenter, cette dernière subissant la dégénérescence graisseuse ; ceci indiquant sans doute le pouvoir puissant du venin qui s'étend jusqu'aux fibres nerveuses ».

Avec le Professeur Calmette, nous pensons : « qu'à ce sujet nous ne pouvons faire que des hypothèses, mais il en est une qui au moins est basée sur notre connaissance de l'affinité très particulière que possède ce venin pour certains phosphatides qui entrent dans la composition

de la cellule nerveuse, en particulier pour la lécithine. Alors on peut supposer que le venin de cobra, au contact de la cellule nerveuse, et à dose infra mortelle, entre en combinaison avec les phosphatides (lécithine) de cette cellule, et produit un complexe (venin-lysocithine), qui supprime la sensibilité à la douleur, sans nuire à la conductibilité motrice ».

Toutefois, avant de constituer cette combinaison, la neurotoxine doit être adsorbée par le cholestérol cellulaire ou sanguin, et l'association neurotoxine + cholestérol dédouble la lécithine de la cellule nerveuse pour donner le complexe : venin + lysocithine + cholestérol, substance dépourvue de pouvoir cytolytique.

Et ceci a permis de dire au Professeur Calmette, dans une réponse faite au Docteur Netter à la séance du 14 mars 1934, de l'Académie de Médecine : « Dans le cas où agit le venin de cobra, et par conséquent où l'on note la disparition des grands paroxysmes douloureux, les piqûres de morphine deviennent inutiles ».

Et maintenant laissons conclure M. le Professeur Laignel-Lavastine de la Faculté de Médecine de Paris, qui dit en parlant du venin : « Il calme sans stupéfier et sans produire ni accoutumance, ni toxicomanie, et la sédation obtenue dure fort longtemps ; enfin, dans certaines algies, surtout celles qui sont secondaires à des tumeurs en évolution, il a mérité d'être le seul calmant qui ne soit pas inopérant ».

II. Action fondante et inhibitrice

Nous n'avons jamais observé la résolution totale d'une tumeur ; mais nous avons toujours noté des inhibitions, mieux des résorptions partielles.

L'action inhibitrice, en effet, s'est toujours manifestée, et jamais les néoplasmes n'ont accru leurs tissus, tant en surface qu'en profondeur, au cours du traitement.

Au sujet des résorptions, elles se sont manifestées macroscopiquement dans la proportion de la moitié et même des trois quarts de la masse tumorale ; et microscopiquement, les examens histologiques, développés dans un chapitre précédent et spécial, viennent corroborer pleinement ce que la macroscopie nous a enseigné.

Cette action fondante peut s'expliquer à la lumière de deux conceptions, relatives d'une part à la cobra-toxine, d'autre part à la cytolysine.

Pour la cobra-toxine, d'aucuns pensent que cette substance agirait par une vaso-constriction des vaisseaux tumoraux, diminuant ainsi les échanges nutritifs et oxygénés des éléments néoformés. La neurotoxine agirait-elle sur le système nerveux sympathique, ou bien sur le sarcoplasma des fibres musculaires lisses de la mésartère ? Nous n'avons jamais noté d'augmentation de la pression artérielle, ce qui demeure cependant un corollaire inéluctable de la vaso-constriction. Aussi cette hypothèse, la première en date, dans le mode d'ac-

tion de la cobra-toxine, nous paraît peu satisfaisante.

Alors ne serait-il pas aussi judicieux de penser que cette toxine agirait sur les cellules néoplasiques d'une façon quasi spécifique, et que des éléments néoformés, des substances toxiques (dont l'existence a été fixée par Mme Girard-Mangin-Nicolle), interviendraient dans les phénomènes de dégénérescence et de nécrose, tristes aboutissants cataboliques de la néoplasie.

En ce qui concerne la cytolysine, l'action est purement lytique. Elle est due à l'action de deux diastases distinctes : la phosphodiastase et la diastase protéolytique, enzymes très actives, auxquelles on doit joindre intimement l'infime quantité de zinc (0,0000006 par US), comme agent catalyseur. Au sujet de métal, la question est troublante : car n'a-t-on pas trouvé le taux assez bas du zinc dans les tissus cancéreux, et notamment encore plus bas dans les tumeurs épithéliales que dans les tumeurs conjonctives ! ... Ces zymases agissent d'une part pour la phosphodiastase sur les lécithines, d'autre part pour la diastase protéolytique sur les composés protéiques.

La phosphodiastase, ferment très actif et très résistant (E. Rousseau), dédouble la lécithine cellulaire ou humorale et la transforme en lysocithine. Ce phosphatide atoxique présente un pouvoir cytolytique intense que le cholestérol libre peut bloquer. La lysocithine formée *in situ*, donne lieu concurremment avec la diastase

protéolytique à un processus de lyse cellulaire qui se traduit par une résorbtion progressive de la tumeur.

La phosphodiastase agit en transformant en lysocithine (éther palmitophosphoglycérique de la choline), la lécithine, par soustraction d'acide oléique, ou d'une façon plus générale du reste non saturé qui entre dans le molécule (Delezenne et Fourneau). Ce corps, la lysocithine, représente de la lécithine ayant perdu sous l'action du venin son acide oléique, ou plus généralement ses acides gras non saturés.

C'est un éther monopalmitophosphoglycérique de la choline (Delezenne et Suzanne Ledebt), résultat d'une combinaison avec la lysocithine et à ce qu'il semble molécule à molécule (Delezenne et Fourneau).

En ce qui concerne les matières protéïques, Petry, en 1899, signale dans le cancer une augmentation des nucléo-protéïdes. Les tumeurs cancéreuses seraient d'autant plus virulentes qu'elles contiendraient davantage de nucléo-protéides. Auparavant, en 1893, Zoja, montrait dans le tissu néoplasique, la présence d'une nucléo-albumine, identique à la nucléo-histone de Lilienthal. Becbe confirme ces recherches en 1904 ; et la même augmentation du contenu tumoral en albumine et en nucléo-protéides est signalée par Rohdenburg et Bullock, en 1912. Wolff avait déjà signalé, en 1905, que le tissu cancéreux est pauvre en globuline et riche en albumine. « Ces substances protéiques, constituent un complexe colloïdal, dont les produits de démolition hydrolytique

sont essentiellement les acides α — aminés : donc, en provoquant la dislocation de l'édifice moléculaire des protéines on aboutit à des individus chimiques bien définis qui sont les acides α — aminés (Derrien et Fontès) ». « Les protéides sont des protéines conjuguées. Les acides aminés sont des molécules où l'azote accompagné d'hydrogène entre comme facteur basique à côté d'un facteur acide, résultant de l'association de l'oxygène au carbone ; à ces deux groupes essentiels viennent s'ajouter d'autres groupements atoniques, susceptibles de créer les diverses espèces d'amino-acides (Mallard, 1912) ».

Et la dégradation de l'édifice moléculaire des protéiques débute par un dédoublement hydrolytique en acides aminés, suivi d'une désamination de ces acides (perte du groupement NH^2). Les nucléo-protéides auxquels certains auteurs ont attribué un rôle de valeur dans la constitution chimique du tissu cancéreux sont formés par l'association d'une protéine avec une nucléine, complexe phosphoré se décomposant à son tour en une protéine et un acide phosphaté (acide nucléique) : chaque nucléo-protéine étant caractérisée par un acide nucléique particulier. L'hydrolyse des acides nucléiques donne des bases dites puriques (adénine, guanine ...), des bases pyrimidiques (thymine, cytosine), des hydrates de carbone, de l'acide phsophorique.

Nous nous permettrons de rappeler ici les importants travaux dus à la collaboration de Delezenne, Fourneau et

de Mlle Ledebt, montrant que le venin de cobra est une diastase s'exerçant surtout sur les phosphatides tissulaires, comme la lécithine du jaune d'œuf, celle des sérums, et sur les nucléines cellulaires. La lysocithine cytolytique, détruit les leucocytes, les cellules épithéliales ; elle altère *in vitro* les cellules du foie, du cerveau, du rein, et si la dose est suffisante, elle les dissout. Les phénomènes lytiques sont l'œuvre de la lysocithine formée sur place, et consécutive à l'action hydrolysante de la phosphodiastase du venin sur la lécithine de la cellule tumorale.

Le venin au contact des cellules cancéreuses, libère aux dépens de certains matériaux, — surtout des lécithines —, des humeurs ou des noyaux cellulaires, des produits immédiatement nocifs pour ces cellules. C'est ce fait qui déterminera Calmette, Saenz et Costil à expérimenter sur la souris.

Noguchi dit que les lésions histologiques sont relatives : d'une part à la dégénérescence graisseuse, d'autre part à la nécrose. D'ailleurs, la mise en liberté d'acides gras, de graisses phosphorées ou non, par des principes analogues aux ferments, semble indiquer que la dégénérescence graisseuse est le résultat d'un processus de cytolyse. Cette dégénérescence semble être l'aboutissant du phénomène d'Ehrlich-Kyes (formation de lécithides, et libération d'acides gras), et de celui de Neuberg-Rosenberg (dédoublement des corps gras neutres) ; processus qui, tous les deux, se produisent facilement

dans le protoplasma des cellules si riches en lécithines et en corps gras. Et le dédoublement de la lécithine jouerait le principal rôle dans la dégénérescence graisseuse.

En ce qui concerne la nécrose, elle serait due, pour Noguchi, à l'action de substances cytolytiques — vraisemblablement la cytolysine —, et l'auteur indique qu'une affinité spécifique existerait entre le ferment et les éléments cellulaires. Et quoique la nécrose de part son processus constitue un aboutissant partiel de la dégénérescence graisseuse, cette dernière peut cependant être absente dans l'évolution des processus nécrotiques.

Nous devons surtout diriger notre attention sur les perturbations chimiques apportées au sein du noyau par les diverses substances actives du venin de cobra. Nous avons vu lors des examens histologiques que la chromatine nucléaire subissait une véritable fonte ; et alors sans considérer les troubles apportés par la protéolyse, il est aisé de concevoir et de vérifier l'affinité élective phosphodiastasique du venin vis-à-vis des graisses phosphorées. Le noyau ne renferme-t-il pas une proportion notable de lécithines, à côté des nucléines !

Ceci nous permettant de saisir toutes les modifications histochimiques dont le nucléoplasme devient le théâtre.

Tous phénomènes intimes, nous permettant de vérifier le grand concept du Professeur Nicolle : « L'équilibre de la substance vivante, c'est schématiquement l'équilibre entre une suspension protéique et une émulsion

lipoïde. On peut donc le détruire en agissant sur la suspension (ou liquide intermédiaire), soit sur l'émulsion ».

III. Action sclérosante

Nous avons toujours noté l'évolution fibreuse des cancers d'origine conjonctive, sur les sarcomes globo-cellulaires, qui ont fait l'objet de la plupart de nos observations cliniques : d'une part une induration fibreuse a été notée à la pression (augmentation de la consistance tumorale, teinte gris blanchâtre), d'autre part, au microscope la marche évolutive du tissu fibroïde s'est toujours accentuée au fur et à mesure que nous avancions dans le traitement.

L'enkystement fibroïde qui enserre parfois les tumeurs d'apparence les plus malignes n'est-il pas une ébauche de la tendance à la guérison, par atrophie scléreuse cicatricielle ?

Notons, de plus, la disparition des néo-capillaires, ce qui traduit pour la cellule sarcomateuse une diminution de sa classique « puissance angéiogène ».

IV. Action anti-œdémateuse et antiseptique

Dans la majorité des cas, l'œdème tumoral quand il a existé s'est vite résorbé.

Cette action anti-œdémateuse est vraisemblablement relative pour une large part à des effets anti-infectieux

secondaires du venin de cobra. Nous avons en effet expérimenté sur des tumeurs presque toujours ulcérées, donc où des microbes avaient pris place.

Une bactériolysine, active, pour certains microbes, s'est exercée sur les ulcères, se traduisant cliniquement par l'amendement de l'infection secondaire, et la désodorisation de certaines tumeurs fortement ulcérées.

Certainement, grâce à cette action toute particulière, il nous a été permis, dans un cas, d'assister à une cicatrisation.

V. ACTION ANTI-FERMENTATIVE

C'est là un processus dont nous n'avons jamais perçu le mécanisme.

Wartburg et son Ecole ont montré que le tissu cancéreux se comporte, non comme le muscle ou le mucor mucedo, aérobies stricts, mais comme la levure, anaérobie facultatif. Cela a conduit les Docteurs Taguet, E. Rousseau et R. Dumatras à procéder à des recherches au moyen de la levure mise en présence de venin de cobra à $\frac{1}{20.000}$. Ils ont noté que la fermentation de la levure était paralysée, ainsi que les mitoses. De plus, en goutte pendante, les cellules de la levure ont montré un cytoplasma plissé et altéré.

Cette acquisition est précieuse, et mérite d'être approfondie pour une meilleure compréhension, peut-être

de la thérapeutique ; c'est pourquoi nous avons cru bon de glisser dans ce travail cette note, nous basant, bien entendu, sur la bonne foi des auteurs.

VI. Action anti-cachectisante

Lors d'intervention sur des sujets très cachectiques, les injections de venin de cobra n'ont jamais inhibé la cachectisation, qui, d'ailleurs, a toujours précipité l'issue fatale de nos malades. Et, certes, dans un cas, où intentionnellement nous avions espacé nos injections, la malade a vu sa cachexie avancer rapidement.

Cependant, chez la plupart de nos cancéreux, il semble que le venin ait maintenu un assez bon état général ; mieux chez certains nous avons pu croire à une véritable action tonique de la médication. Or, nous savons, d'une part, d'après les expériences de Roger et de Mme Girard-Mangin-Nicolle, combien les extraits de tumeurs sont toxiques ; et d'autre part que des sortes de toxines peuvent être secrétées par la masse tumorale, amenant la cachectisation.

Mais que ce soient des substances toxiques ou des toxines, et quoiqu'en aient critiqué Roffo et des auteurs allemands, il est aisé de concevoir, vu les modifications apportées dans les cellules cancéreuses, et considérant aussi l'évolution fibreuse et la disparition des néo-capillaires, que l'on assiste à une sorte de stérilisation du cancer. Nous savons également que la neurotoxine

agit électivement sur les lécithines tissulaires ou sanguines : or, dans le cancer, on trouve des lécithines, meilleurs composants des phosphatides, à l'état de toxo-lécithines, poisons par dessus tout hémolytiques, source de l'anémie et de la cachexie cancéreuse.

En outre n'a-t-on pas voulu attribuer au venin de cobra, une action, dite de réactivation fonctionnelle du système endocrinien ! Et ceci basé sur le fait que l'état précancéreux s'installe à un âge assez avancé, quand tarissent les hormones, du fait dela dégénérescence des glandes à sécrétion interne. A la lumière de cette hypothèse nous citons une observation recueillie, en médecine humaine, par le Docteur Taguet, chef de clinique du Professeur Gosset : « c'est le cas d'un cancer secondaire de la colonne vertébrale, consécutif à une métastase d'un néoplasme primaire du sein. Non seulement l'algie intense, irradiée dans tout le bassin disparut avec l'aide d'injections de cobra-toxine (région deltoïdienne), mais encore une hypercalcification énorme des vertèbres nécrosées coxo-vertébrales apparut au bout de six mois de traitement.

Cette calco-fixation ne peut s'interpréter qu'à la lumière de cette hypothèse, à savoir : que la glande parathyroïde dystrophiée (la dystrophie est de règle dans le cancer) a repris son rôle mobilisateur de l'ion calcium vers la région vertébrale, par suite de l'influence activante de la neurotoxine sur le système sympathique ».

En outre, le taux de la calcémie ionique s'abaisse

dans la cancérisation ; ce taux s'élève ultérieurement dans le cas d'évolution régressive. Au niveau des tissus tumoraux, le rapport $\frac{\text{potassium}}{\text{calcium}}$ a été fixé par les travaux de Clowes et Frishie, Maurice Wolff, Folicard et Daubrov ; la pauvreté en calcium, la richesse en potassium paraissent constituer la formule minérale de la malignité. Nous pouvons ainsi conclure en faveur du rôle inhibiteur de l'ion calcium sur le processus cancéreux. D'ailleurs la décalcification favorise le cancer, et Goldzicher et Rosenthal, n'ont-ils pas prévenu la formation de tumeurs avec des préparations parathyroïdiennes ! ... Les sécrétions internes sont intimement liées avec la prédisposition aux cancers ; ainsi les hormones parathyroïdiennes qui contrôlant le métabolisme de l'ion calcium, modifient le Ph du sang. Alors, jusqu'à quel point ne peut-on pas parler ainsi de l'épiphyse, de la thyroïde, de l'ovaire, du testicule, des surrénales et des organes chromaffines, disséminés au sein de l'économie ?...

Ajoutons que la thérapeutique moderne a pu déterminer par des essais expérimentaux que la douleur dans le cancer résulterait de modifications humorales sur lesquelles il nous serait possible d'intervenir : ainsi Behan a noté une diminution des algies, après avoir injecté simultanément de l'insuline et de l'extrait parathyroïdien : ceci nous ouvrant des horizons sur une curieuse et troublante algie cancéreuse. Nous devons

d'ailleurs considérer l'heureuse atténuation de la douleur comme un facteur notoire, peut-être, de l'amélioration de l'état général. En effet, le malade qui souffre dépérit, or atteindre la douleur c'est aussi toucher l'état général. Le venin de cobra permet ainsi de soulager des algies rebelles, consécutives à des néoplasmes inopérables, et constitue un précieux agent prophylactique de la cachexie cancéreuse.

Ainsi que le dit M. le Professeur M. Sendrail : « la réceptivité au cancer est pour une part la résultante des synergies neuro-glandulaires ». La régulation des glandes endocrines domine tout le métabolisme endo-cellulaire, leur dégénérescence trouble la physiologie cellulaire ainsi que l'a montré Dustin. C'est donc bien le terrain qui domine en cancérologie. Et comme le souligne Bang : « Le cancer est toujours constitué biologiquement avant de l'être histologiquement ». Nous sommes donc autorisés à dire du cancer que pour qu'il existe, il faut qu'il y ait prédisposition, que c'est une maladie générale, dont la tumeur, selon Roffo, « est l'expression symptomatique locale, encore, un épiphénomène ».

Nous savons que le venin de cobra possède, grâce à sa neurotoxine, une affinité toute spéciale pour le système sympathique, manifestée par les actions générales sédative et anti-spasmodique, de la vie organique. Or l'embryologie et l'histologie nous apprennent combien sont étroits les liens qui unissent les glandes à sécrétion interne et le système nerveux sympathique. C'est ainsi que nous

sommes amenés à bien concevoir, que cette action dite de réactivation secondaire du système endocrinien, si capitale en matière de cachexie cancéreuse et de prophylaxie du cancer, est le propre de ce système nerveux autonome, pour lequel le venin affecte une troublante électivité.

Addendum

Une seule fois nous avons observé un cas de fonte ganglionnaire, aussi croyons-nous bon de ne pas en faire état.

Dans toutes nos expérimentations, les malades ont supporté très bien le traitement, et notre thérapeutique n'a jamais provoqué chez eux des réactions locales, inflammatoires ou autres, pas plus que des réactions générales comme de la fièvre, des phénomènes de choc, des troubles de la pression artérielle.

Nous avons pris assez régulièrement sur une de nos malades les mesures de la pression artérielle. Et un peu à l'encontre des travaux de L. Rogers, Arthus, Bouché, Hustin, Laignel-Lavastine, Koressios, M^lle^ Würmster, Gantrelet, Halpern et Elisabeth Cortegiani, nous n'avons jamais observé, à l'oscillomètre de Pachon, de baisse notable, — si ce n'était toutefois pour la minima —, de la pression artérielle.

Enfin lors de nos autopsies, les lésions des grands

parenchymes n'ont en rien concordé avec celles notées dans l'envenimation ophidienne nous montrant ainsi que le venin employé sous certaines doses ne pouvait amener des troubles au sein des grands épithéliums de l'organisme.

CONCLUSIONS

Il semble résulter de nos études clinique et histopathologique, basées sur des expériences personnelles, les déductions suivantes :

1° que le venin de cobra nous semble bien plus actif sur les sarcomes que sur les épithéliomas ;

2° que le venin de cobra possède des propriétés sédatives puissantes ;

3° que le venin de cobra provoque la lyse partielle des néoplasmes, ou arrête seulement leur développement, en amenant leur dégénérescence et leur organisation fibreuse ;

4° que le venin de cobra semble inhiber la cachexie cancéreuse.

La méthode, pour n'être que dans l'enfance, nous paraît présenter un grand intérêt, et de ce fait doit être essayée par les praticiens et approfondie par les expérimentateurs.

Les thérapeutes trouveront-ils en ce produit si diastasifère et si effroyablement toxique, un précieux adjuvant de la chirurgie, du radium ou des rayons Rœntgen ?

Bien mieux, c'est aux cancérologues qu'il est indiqué d'approfondir cette expérimentation à laquelle nous avait convié l'amabilité toujours dévouée de deux de nos maîtres, MM. les Professeurs Lombard et Lasserre.

Disons pour terminer, que nous n'avons essayé de ne jeter que quelques jalons, et ceci dans la plus grande impartialité, et la plus parfaite modestie. Et comme dit quelque part, l'éminent cancérologue M. le Professeur J. Ducuing, en matière de cancérologie : « Tous les problèmes sont encore à l'étude, il est prématuré de vouloir y répondre d'une façon définitive ».

Vu : le Professeur de l'Ecole Vétérinaire, rapporteur,
Ch. LOMBARD.

Vu : le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,
J. CUILLÉ.

Vu : le Président de la thèse,
MIGINIAC.

Vu : le Doyen :
E. BARDIER.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 6 décembre 1935.
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université :
J. GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

ARTHUS (M.). — « Physiologie comparée des intoxications par les venins des serpents », *Archives Intern. physiologie*, 1912, XI, 285.

BOER (J.). — *Contribution à l'étude du venin de cobra comme anti-algique.* Thèse de Doctorat en médecine, Paris, 1935.

BOUCHÉ (G.) et HUSTIN (A.). — *Chocs thérapeutiques contre chocs morbides*, Paris, Masson, 1922.

BOUQUET (H.). — « Le venin de cobra et le cancer », *Monde Médical*, 1-15 septembre 1933.

CALMETTE (A.). — *Le venin, les animaux venimeux, et la sérothérapie anti-venimeuse*, Paris, Masson, 1907.

— « Interprétation au sujet de la note des Dr Monaclesser et Taguet sur : « Traitement des algies et des tumeurs par le venin de cobra », *Bull. ac. de Méd.*, pp. 373 et 374, 14 mars 1933.

CALMETTE (A.), SAENZ et COSTIL. — *Communication à l'Académie des Sciences*, 17 juillet 1933.

DELEZENNE (C.) et FOURNEAU (E.). — « Constitution du phosphatide hémolysant (lysocithine) provenant de l'action du venin de cobra sur le vitellus de l'œuf de poule », *Bull. Soc. Chim. de France*, 1914, 4e série, XV.

DELEZENNE (C.) et LEDEBT (S.). — « Formation des substances hémolytiques et des substances toxiques aux dépens du vitellus de l'œuf soumis à l'action du venin de cobra », *C.R., Acad. des Sciences*, 1911, CLIII, 81.

DIEULAFÉ (L. et R.). — *Bull. Soc. chirurgie de Toulouse*, 30 novembre 1933.

DUCUING (J.). — *Précis de cancérologie*, 1932.

Ducuing et Colombier. — « Le traitement biologique du cancer », *Toulouse Médical*, 1930.

Dumatras (R.). — *Communisation à la Soc. de Path. comparée*, 14 mars 1933.

— « La question du venin de cobra, une mise au point », *Revue de Path. comparée et d'hygiène générale*, mai 1935.

Elliot (R.H.). — *A contribution to the study of action of Indian cobra venom. Philos. Trans.* 1905, CXCVII.

Finot (A.). — « Le traitement des algies rebelles, et particulièrement des algies cancéreuses par le venin de cobra », *Revue ther. des alcaloïdes*, 4e série, nº 5, mai 1933, p. 147.

Flexner (S.) et Noguchi (H.). — « Suake venom in relation to hemolysis and toxicity », *Journal of exp. Med.* 1902, VI, 277.

Gautrelet (J.) et Halpern (N.). — « Etude expérimentale de l'action du venin de cobra sur la circulation », *C. R. Soc. de Biologie*, 1934, CXI, 942.

— « Action du venin de cobra sur l'excitabilité neuro-musculaire de la grenouille », *C. R. Soc. de Biologie*, CXIII, 1486, 1933.

Gautrelet (J.), Halpern (N.), Corteggiani (E.). — « Du mécanisme d'action des doses physiologiques du venin de cobra sur la circulation, la respiration et l'excitabilité neuro-musculaire », *Arch. Int. de Physiol.* 1934, XXXVIII, fasc. 2 et 3, p. 293-352.

Goldsberg (M.G.). — « Les nerfs dans les tumeurs malignes du goudron », *Presse Médicale*, 1934, p. 564.

Gosset. — *Présentation à l'Académie de Médecine d'une note des Dr Monaclesser de New-York et Ch. Taguet ex-interne des hôpitaux de Paris, du 14 mars 1933.*

Grasset (E.) et De Ligneris (M.). — *C.R. Soc. de Biologie* juin 1934, t. XCVI, nº 20, p. 386.

Gueytat (M.). — « Deux cas de cancer traités par le venin de cobra et les gloxines », *Presse Médicale*, 1934, p. 30.

Kopaczewski (W.). — *Perméabilité cellulaire et problème du cancer.* Librairie Le Français, 1934.

LAIGNEL-LAVASTINE et KORESSIOS. — « Traitement des algies cancéreuses par le venin de cobra », *Mém. Soc. de Méd. Hôpitaux de Paris*, séance du 24 février 1933.

— « Indications de l'emploi du venin de cobra dans le traitement des algies cancéreuses », *Mém. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris*, séance du 23 mars 1934.

LAIGNEL-LAVASTINE, KORESSIOS et WÜRMSER (Mlle). — « Mécanisme physiologique de l'action hypotensive du venin de cobra », *Mém. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris*, séance du 23 mars 1934.

LAIGNEL-LAVASTINE et KORESSIOS. — « Le critère d'une bonne thérapeutique du système nerveux », *La Médecine*, 1933, 129.

LAMBD et HUNTER. — « Action of venoms of different species of poisonoms snakes on the nervons system ». *Lancet*, 1904, I, 20, 518, 1146 ; 1905, II, 883 ; 1906, I, 1231 ; 1907, II, 1027.

LAMBLING. — *Précis de biochimie*, 1919.

LAVEDAN (M.). — « Le traitement des tumeurs malignes de l'homme par le venin de cobra », *Bull. Ac. de Méd.* Séance du 5 février 1935, t. XCIII, n° 5, p. 195.

LEDEBT (S.). — *Contribution à l'étude des propriétés biologiques des venins.* Thèse de Doctorat es Sciences, Paris, juin 1914.

LE GAC et MAUVOISIN. — « Un accident par injections de venin de cobra », *Presse Médicale*, 3 nov. 1934.

LOMBARD (Ch.). — *Cours d'anatomie pathologique*, 1933-34.

LUMIÈRE (A.). — « Considérations sur la pathogénie du cancer et sa curabilité », *Les Néoplasmes*, n° 4, juillet-août 1933.

MONACLESSER et TAGUET. — « Traitement des algies et des tumeurs par le venin de cobra », *Bull. Acad. de Méd.*, séance du 14 mars 1933.

NOC (F.). — « Sur quelques propriétés physiologiques des venins de serpents », *Annales Inst. Pasteur*, XVIII, 1904, XIX, 1905.

ORTICONI (A.). — « A propos de l'action du venin de cobra dans le traitement des algies et des tumeurs », *Presse Médicale*, n° 6, 20 janvier 1934.

PECK (Samuel) et GOLDSBERGER (Morris A.). — *American Journal of obstetric and genecology*, 6 juin 1933, t. XXX, n° 6.

PASQUALINI. — *Le venin de cobra dans la thérapeutique des cancers pharyngo-laryngés*, thèse de Doctorat en Médecine, Paris, mars 1934.

RAVINA (A.). — « Les applications thérapeutiques du venin de serpent », *Presse Médicale*, n° 1, p. 4, janvier 1934.

ROGER. — *Nouveau traité de médecine. Cancer*, p. 4204, t. II.

ROGERS (Ch.). — *On the physiological action and antidotes of colubrine and viperine suake venoms. Proceed. Roy. Soc.* LXXII, 1903.

ROUSSY. — *Congrès du cancer.* Strasbourg, 1923.

TAGUET (Ch.). — « Le venin de cobra dans la cure des algies et des tumeurs », *Bull. et Mém. Soc. de Méd. de Paris*, n° 17, 8 décembre 1933.

— « La cure des algies et des tumeurs malignes », *Soc. de Méd. de Paris* 29 avril 1933.

TAGUET (Ch.), ROUSSEAU (E.) et DUMATRAS (R.). — « Recherches relatives à l'action du venin de cobra sur le Saccharomyces Cerevisiae », *Soc. de Biologie*, 6 mai 1933.

TAGUET (Ch). et ROUSSEAU (E.). — « Considérations biologiques et biochimiques sur le venin de cobra employé dans les algies cancéreuses », *Les néophasmes*, XII juillet-août 1933.

VERNES (A.) et KORESSIOS (N.T.). — « Sur l'action hypotensive du venin de cobra », *Bull. Med.*, 20 janvier 1934.

— « L'action du venin de cobra sur la pression artérielle ; (homme normal et homme hypertendu) », *Arch. de l'Institut Prophylactique*, n° 1, janvier, mars 1934.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 7

I. *INTRODUCTION*

1° Le serpent cobra 9

2° Le venin 11

3° Historique 17

4° Technique 23

II. *ÉTUDE CLINIQUE* 27

III. *ÉTUDE HISTOPATHOLOGIQUE* 65

IV. *INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS* 70

1° Action sédative 70

2° Action fondante et inhibitrice 73

3° Action sclérosante 79

4° Action anti-œdémateuse et antiseptique. 79

5° Action anti-fermentative 80

6° Action anti-cachectisante 81

V. *CONCLUSIONS* 87

BIBLIOGRAPHIE 89

Imprimerie F. BOISSEAU, 34, rue du Taur. — TOULOUSE